NICHT - RESPIRATORISCHE MECHANISMEN DER SÄURE - BASEN - HOMOIOSTASE DER EXTRAZELLULÄREN FLÜSSIGKEIT DES GEHIRNS

DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie

an der Ruhr-Universität Bochum

von

H. R. Ahmad

Karachi

Bochum 1976

NICHT - RESPIRATORISCHE MECHANISMEN DER SÄURE - BASEN - HOMOIOSTASE DER EXTRAZELLULÄREN FLÜSSIGKEIT DES GEHIRNS

DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie

an der Ruhr-Universität Bochum

von

H. R. Ahmad

Karachi

Bochum 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dissertation eingereicht am: 6. Februar 1976

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 1976

Referent: Professor Dr. Dr.h.c. H. H. Loeschcke

Korreferent: Professor Dr. Ch. Lüttgau

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	**Einleitung**	1
1.1	Respiratorische Mechanismen	3
1.2	Nicht-respiratorische Mechanismen	6
1.2.1	Veränderung der Bikarbonatkonzentration	8
1.2.2	Einfluß des Gehirnstoffwechsels	13
1.2.3	Einfluß der Gehirndurchblutung	15
1.3	Zusammenfassung	19
2.	**Methoden**	
2.1	Versuchstiere	21
2.2	Narkose	21
2.3	Operation	21
2.4	Künstliche Beatmung	22
2.5	Messungen	22
2.5.1	Fortlaufende Registrierungen (Exspiratorischer CO_2-Druck, Blutdruck, Temperaturmessung, pH_e-Messung, Messung des $P_{e_{CO_2}}$ Messung der Chloridaktivität in der ECF_B)	22
2.5.2	Blutproben (pH-Messung, Messung des Sauerstoffpartialdruckes, Messung der Sauerstoffkonzentration, Chloridionenkonzentration, Lactatkonzentration)	25
2.6	Versuchsverlauf (Respiratorische Azidose, respiratorische Alkalose, metabolische Alkalose, metabolische Azidose)	26

Seite

2.7 Auswertungen 27

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Methoden der Bestimmung des $P_{e_{CO_2}}$ 29

3.2 Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Plasma und in der ECF_B 31

3.2.1 Säure-Basen-Status bei respiratorischer Azidose 31

3.2.1.1 Transienten 31

3.2.1.2 Steady State 34

3.2.2 Säure-Basen-Status bei metabolischer Alkalose mit anschließender Hyperkapnie 38

3.2.2.1 Transienten 38

3.2.2.2 Steady State 40

3.2.3 Säure-Basen-Status bei metabolischer Azidose 43

3.2.3.1 Transienten 43

3.2.3.2 Steady State 45

3.2.4 Säure-Basen-Status bei respiratorischer Alkalose 48

3.2.4.1 Transienten 48

3.2.4.2 Steady State 51

3.3 Messung der Lactat-Konzentration und der relativen Gehirndurchblutung 51

3.3.1 Hyperkapnie 54

3.3.2 Hypokapnie 56

3.3.3 Metabolische Alkalose 56

3.3.4 Metabolische Azidose 59

Seite

3.4 Messung der Chlorid-Konzentration 59

3.4.1 Cl^--Messung an der Gehirnoberfläche während Hyperkapnie 59

3.4.2 Cl^--Messung an der Gehirnoberfläche während i.v. Infusion von NaCl- und Glukose-Lösung 62

4. Diskussion

4.1 Fehlerquellen 64

4.1.1 CO_2-Verlust 64

4.1.2 K^+-Ionenaustritt 65

4.1.3 Veränderung des Auflagedrucks der Elektroden 65

4.1.4 Hirnschwellung 66

4.1.5 $P_{e_{CO_2}}$-Messung 66

4.1.6 Cl^--Elektrode 67

4.1.7 Messung der Säure-Basen-Parameter nach Astrup 67

4.1.8 Enzymatische Bestimmung der Lactatkonzentration 68

4.1.9 Messung der Gehirndurchblutung 69

4.2 Diskussion der Ergebnisse 69

4.2.1 Zeitbedarf für $\left[HCO_3^-\right]_e$-Veränderungen 70

4.2.2 3-Kompartimenten-Modell 71

4.2.2.1 Metabolische Störungen 73

4.2.2.2 Respiratorische Störungen 74

4.2.3 Permeabilität der Bluthirnschranke 77

4.2.4 Arbeitshypothese 78

4.2.5 Leistungsfähigkeit der nicht-respiratorischen Mechanismen 80

		Seite
5.	Zusammenfassung	81
6.	Liste der Symbole und Einheiten	85
7.	Literaturverzeichnis	88

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET

1. Einleitung

Die Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns ist für die Funktionsfähigkeit des Zentralnervensystems von entscheidender Bedeutung: gemeinsam mit anderen Faktoren - Struktur der Zellmembran, intrazellulärer Ionenkonzentration, Temperatur, Stoffwechsel und in Abhängigkeit von Gehirndurchblutung und Lungenventilation - bestimmt sie das über die erregbaren Membranen der Nervenzellen und ihrer Fortsätze abzugreifende Potential und dessen Stabilität. Die Konstanthaltung der extrazellulären Umgebung ('milieu interieur' Claude BERNARD, 1879) wird als Homoiostase bezeichnet und ist Ergebnis des Zusammenspiels komplexer Regelsysteme, an denen mehrere Mechanismen beteiligt sind. Diese Homoiostase ist damit eine wesentliche Voraussetzung für Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der neuralen Funktion. Das wird deutlich, wenn man die Nervenzellen als Einzelelemente des Computers 'Gehirn' betrachtet, welcher die Reaktion des Individuums gegen Veränderungen der Umwelt regelt (LOESCHCKE, 1974).

In einer Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten wurde gezeigt, daß im Zentralnervensystem die extrazelluläre Konzentration insbesondere solcher Ionen, die am Erregungsablauf oder bei der synaptischen Übertragung unmittelbar beteiligt sind, nur in sehr geringen Grenzen variiert, unabhängig selbst von größeren Konzentrationsänderungen der gleichen Ionen im Blut (KEMENY et al. 1960, AMES et al., 1964, BRADBURY et al. 1968, LOESCHCKE und SUGIOKA, 1969, LEUSEN, 1972).

Die Kontrolle der extrazellulären Ionenkonzentration geschieht unter anderem für einige Ionenarten durch die Mechanismen die zu dem Erscheinungsbild der Bluthirnschranke führen. KATZMAN et al. (1969) weisen daraufhin, daß bei allen Säugern und einer Vielzahl weiterer Vertebraten die Kaliumkonzentration im Liquor gleichmäßig etwa 3 $mEq \cdot l^{-1}$ beträgt, unabhängig von artbedingten Unterschieden der Kaliumkonzentration im Blut. Kaliumkonzentrationsänderungen im Blut bewirken erst nach Anwendung von Ouabain parallele Konzentrationsverschiebungen im Liquor (CAMERON, 1967, 1971). Dies ist ein Hinweis darauf, daß aktive Ionentransporte bei der Stabilisierung der Kaliumbilanz zwischen Blut und Extrazellulärraum eine gewisse Rolle spielen.

Im Gegensatz zu den Alkali- und Erdalkaliionen sind Wasserstoffionen der Kontrolle durch die Bluthirnschranke teilweise entzogen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß CO_2 unbehindert zwischen Blut und Extrazellulärraum diffundiert und in jedem der beiden Compartimente hydratisiert wird. Wie in allen anderen Compartimenten des Organismus wird auch in der Cerebrospinalflüssigkeit die H^+-Konzentration durch das Verhältnis der Konzentrationen von CO_2 und Bikarbonat bestimmt (Henderson-Hasselbalch-Gleichung). In der respiratorischen Azidose und Alkalose (charakterisiert durch eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des arteriellen CO_2-Drucks) wie auch zu Beginn einer metabolischen Azidose und Alkalose (Erniedrigung bzw. Erhöhung von Plasmabikarbonat bei normalem CO_2-Druck im arteriellen Blut) können solche Änderungen der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration im Gehirn eintreten, ohne daß gleichzeitig ein Wasserstoffionen-Transport stattfindet. Außerdem ist die Gehirnflüssigkeit als Bikarbonatpuffer nicht geeignet, CO_2-bedingte pH-Änderungen zu puffern. Das Zentralnervensystem sollte deshalb Schwankungen der extrazellulären Wasserstoffionen-Konzentration eher ausgesetzt sein als Änderungen im Kalium- oder Calciumgehalts der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns.

Viele experimentelle und klinische Untersuchungen weisen daraufhin, daß der pH-Wert des Liquor cerebrospinalis (pH_{CSF}) während einer metabolisch hervorgerufenen Veränderung im Säure-Basen-Status des Blutes sich sehr wenig verändert, obwohl die Pufferfähigkeit dieser Flüssigkeit gering ist und daß bei respiratorischer Azidose die pH-Änderung geringer ist als bei ungepufferter Flüssigkeit zu erwarten wäre. Bei akuter metabolischer Azidose (Alkalose) wurde beobachtet, daß der pH_{CSF} und die Bikarbonatkonzentration im Liquor cerebrospinalis ($\left[HCO_3^-\right]_{CSF}$) nahezu unverändert bleiben (De BERSAQUE 1955, De BERSAQUE und LEUSEN 1954, LEUSEN 1965). Erst bei chronischen metabolischen Zuständen spiegelt sich die Veränderung der Plasmabikarbonatkonzentration ($\left[HCO_3^-\right]_{pl}$) in der $\left[HCO_3^-\right]_{CSF}$ wider, wobei der pH Wert fast konstant bleibt (FENCL et al. 1966, WEYNE und LEUSEN 1968, CHAZAN et al. 1969). Während der respiratorischen Azidose wird die Erniedrigung des pH_{CSF} dadurch teilweise kompensiert, daß die $\left[HCO_3^-\right]_{CSF}$ mehr als im Blut ansteigt (SWANSON und ROSENGREN 1962, BLEICH et al. 1964, REICHERT et al. 1965, LEE et al. 1969). Während respiratorischer Alkalose wurde anfänglich eine

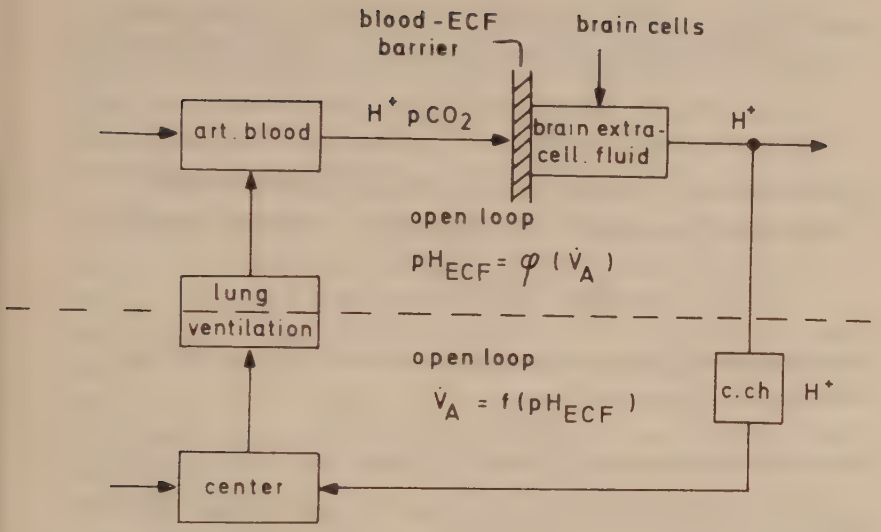
Zunahme des pH_{CSF} beobachtet, die nach kurzer Zeit kompensiert wurde (Van VARENBERG et al. 1965, PLUM und POSNER 1967, SEVERINGHAUS et al. 1963). Ähnliche Beobachtungen sind während unterschiedlicher Säure-Basen-Störungen im Blut bei Patienten gemacht worden (MITCHELL 1966). Diese Befunde setzen voraus, daß Mechanismen zur Kontrolle der Wasserstoffionenkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (pH_e) existieren. Die an dem pH_e-Regelsystem beteiligten Mechanismen können in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden:

1. Respiratorische Mechanismen
2. Nicht-respiratorische Mechanismen

1.1 Respiratorische Mechanismen

Schon in der Reaktionstheorie hatte WINTERSTEIN (1921) die Wirkung von CO_2 auf die Lungenventilation auf eine Änderung der Wasserstoffionen-Konzentration im Gehirn zurückzuführen versucht. Es gelang LEUSEN (1950), die Liquorräume im Gehirn mit künstlichem Liquor unterschiedlicher Zusammensetzung zu perfundieren. Er stellte dabei fest, daß die Atmung von dem Verhältnis $P_{CO_2} / |HCO_3^-|$ im Perfusat abhängig ist. Dies wurde von WINTERSTEIN und GÖKHAN (1953), WINTERSTEIN (1956) ihrer neuen Formulierung der Reaktionstheorie der Atmung zugrunde gelegt. Die Frage, ob die Wirkung spezifisch dem CO_2 oder den H^+-Ionen zugeschrieben werden konnte, blieb offen. Es wurde an anaesthesierten Hunden und Katzen demonstriert, daß bei getrennter Variation von pH und pCO_2 im perfundierten künstlichen CSF in erster Linie der Veränderung des pH eine solche Rolle zukam, da eine Variation von CO_2 bei konstantem pH im Perfusat keine oder nur geringfügige Atemreaktionen zur Folge hatte (LOESCHCKE et al. 1958, MITCHELL et al. 1963). Dieser Befund wurde bei nichtanaesthesierten Ziegen weitgehend bestätigt (PAPPENHEIMER 1962).

Atmungswirksame chemosensible Areale wurden an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata mittels chemischer und physikalischer Reize lokalisiert, die nicht mit den klassischen Atemzentren im Sinne von PITTS (PITTS et al. 1939) identisch sind (LOESCHCKE und KOEPCHEN 1958, MITCHELL 1963, SCHLÄFKE und LOESCHCKE 1967, LOESCHCKE 1969, SHIMADA 1969, TROUTH und LOESCHCKE 1970, BERNDT et al. 1970, SCHLÄFKE et al. 1971). PAPPENHEIMER et al. (1965) untersuchten die Abhängigkeit der Ventilation vom pH_{CSF}, nachdem sie die Pufferbasen des Liquor verändert hatten. Diese Autoren stellten in einer weiteren Versuchsreihe einen erhöhten Bikarbonatgradienten zwischen CSF und Blut her und analysierten die Antwort der Ventilation auf metabolische und respiratorische Azidose. Sie stellten fest, daß es eine lokal nicht fixierbare Stelle bei diesem Gradienten gibt, derart daß sich die Ventilation als eindeutige Funktion des pH_{CSF} bei allen diesen Störungen darstellen läßt. Eine ähnliche Untersuchung haben BERNDT et al. (1972) durchgeführt. Hier wurde der pH Wert auf der Oberfläche der Medulla oblongata variiert und bei unterschiedlichen pH-Werten wurde CO_2 eingeatmet. Der pH-Gradient von der Oberfläche in die Tiefe der Medulla oblongata wurde mit einigen Annahmen über den Austausch von Bikarbonat zwischen Blut und extrazellulärer Flüssigkeit des Gehirns (ECF) und über die Gehirndurchblutung berechnet. In diesem Fall zeigten die Autoren, daß es eine lokal festlegbare Stelle in dem pH-Gradienten gibt, deren pH mit der Ventilation in eindeutiger Weise korreliert und zwar in einer einzigen Funktion für respiratorische und metabolische Störungen. Unter den verwendeten Annahmen würden die chemosensiblen Strukturen 200 bis 300 µm entfernt von der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata liegen. Dieser Wert steht in genügend guter Übereinstimmung mit den Resultaten der Reizversuche von TROUTH (1969). Im Anschluß an die Modelle von GRODINS et al. (1967) und MILHORN (1972) wurde ein Regler-Modell mit der Regelgröße pH_e mit negativer Rückkopplung (Abb. 1) für den steady-state konstruiert (LOESCHCKE 1973). Ein umfangreicheres Modell, das auch die transienten Zustände beschreibt, wurde von MIDDENDORF (1975) entwickelt. In diesen Modellen wurde angenommen, daß die Antwort der alveolären



Control of pH_{ECF} (simplified system)

Abbildung 1

Das Kontrollsystem besteht aus zwei parallelen Hauptschleifen, von denen die erste der Regulation des pH_{ECF} und die zweite der Kontrolle des arteriellen P_{O_2} und in geringerem Maße des arteriellen pH dient. Im Diagramm ist nur die erste Schleife dargestellt. Die geschlossene Schleife des Kontrollsystems kann in zwei offene Schleifen zerlegt werden, die durch zwei komplementäre Gleichungen beschrieben werden können, die Antriebsfunktion $\dot{V} = f(pH_{ECF})$ und die Wiederherstellungsfunktion $pH_{ECF} = \varphi(\log \dot{V}_A)$. Aus der Kombination der beiden Gleichungen ergibt sich die Gleichung des geschlossenen Regelkreises (nach LOESCHCKE 1973) für steady state Lösungen.

Ventilation ($\dot{V}_A$) auf die Änderung des pH_e der zentralen chemosensiblen Strukturen angenähert linear ist (driving function).

$$\dot{V}_A = f(pH_e)$$

Die Wirkung der $\dot{V}_A$ auf den pH_e der zentralen chemosensiblen Strukturen hat eine logarithmische Gestalt (restoring function).

$$pH_e = \varphi(\log \dot{V}_A)$$

Die Kombination von beiden Funktionen beschreibt das Kontrollsystem.

Da der pH-Wert sowohl von der $[HCO_3^-]_e$ als auch vom $P_{e_{CO_2}}$ abhängig ist, kann der Regler bei metabolischen Störungen durch Änderung der $[HCO_3^-]_e$ die pH-Verschiebung durch Änderung des $P_{e_{CO_2}}$ ausgleichen. Auch einer Erniedrigung des pH_e bei respiratorischer Acidose wirkt der Regler entgegen, allerdings mit geringerer Effektivität (LOESCHCKE 1968, LOESCHCKE und SUGIOKA 1969, MIDDENDORF, LOESCHCKE und EWALD 1972, LOESCHCKE 1973). Ein vermehrter Zustrom von CO_2 etwa bei erhöhtem Stoffwechsel wird ebenfalls durch vermehrte Ventilation und die daraus folgende $P_{a_{CO_2}}$-Senkung teilweise ausgeglichen.

In dem Modell von MIDDENDORF (1975) wurde in Anlehnung an PAPPENHEIMER und FENCL (1972) für den Bikarbonataustausch zwischen metabolischen und respiratorischen Störungen unterschieden. Aufgrund unserer Experimente scheint diese Beschreibung erweiterungsbedürftig zu sein.

1.2 Nicht-respiratorische Mechanismen

Einer der ersten Hinweise, daß auch nicht-respiratorische Mechanismen an der Stabilisierung des pH_e beteiligt sind, wurde durch

Untersuchungen der Atmung des Menschen bei Höhenaufenthalt erbracht (SEVERINGHAUS et al. 1963 und 1966). Diese Autoren haben eine Normalisierung des Liquor-pH wenige Tage nach Beginn eines Höhenaufenthaltes (White mountain, California, in einer Höhe von 3800 m) trotz fortbestehender hypoxischer Hyperventilation demonstriert. Der Abfall von $P_{a_{CO_2}}$ und $P_{CSF_{CO_2}}$ betrug jeweils 10 und 11 Torr infolge der Hyperventilation. Das pH_a zeigte einen alkalischen Shift von 0.05, aber das pH_{CSF} änderte sich nicht signifikant. $[HCO_3^-]$ verminderte sich vom Kontrollwert in Meereshöhe um 2 mMol $\cdot$ l^{-1} im arteriellen Plasma und um 4 - 5 mMol $\cdot$ l^{-1} im CSF. Außerdem war die Chloridkonzentration im CSF um 6 mMol $\cdot$ l^{-1} verändert. Aufgrund der geringen Pufferkapazität im CSF würde beim Experiment in vitro bei einer Senkung des P_{CO_2} um 11 Torr die $[HCO_3^-]_{CSF}$ um 0.2 mMol $\cdot$ l^{-1} erniedrigt und der pH_{CSF} um 0.10 erhöht sein. Andererseits wurde eine Erhöhung der $[HCO_3^-]_{CSF}$ während der Adaptation bei chronischen respiratorischen Acidosen, z.B. bei Emphysemen, 'blue bloaters', am Menschen beobachtet (MERWARTH 1961, SCHWAB 1962). Stabilisierung des pH_{CSF} durch die Erhöhung bzw. Erniedrigung der $[HCO_3^-]_{CSF}$ ist während respiratorischer Acidose oder Alkalose bei konstantem alveolärem P_{CO_2} bei Katzen (SWANSON und ROSENGREN 1962), bei Hunden (KAZEMI et al. 1967 und 1973) und bei Ratten (PONTEN 1966, WEYNE et al. 1968, KJÄLLQUIST et al. 1969) festgestellt worden. Diese Untersuchungen bei konstantem $P_{a_{CO_2}}$ weisen deutlich darauf hin, daß zusätzliche Mechanismen die Bikarbonatkonzentration im CSF verändern und dadurch an der Stabilisierung des pH_{CSF} beteiligt sind. Dies sind im Einzelnen:

Die Veränderungen der Bikarbonatkonzentration im CSF durch Austausch mit benachbarten Kompartimenten (Blut und/oder Gehirnzellen)

Gehirnstoffwechsel: Produktion von organischen Pufferbasen

Gehirndurchblutung

1.2.1 Veränderung der Bikarbonatkonzentration

Die Verteilung der Ionen zwischen CSF und Blut ist von folgenden Größen abhängig:

a) Höhe der Konzentration im Blutplasma

b) Permeabilität der Bluthirnschranke für die Ionen

c) DC-Potentialdifferenz (E) zwischen CSF und Blut

LEHMANN und MEESMANN (1924) berichten als erste über Bestandspotentiale zwischen CSF und Blut. Solche Potentiale werden zwischen einer in die Cisterna magna eingeführten Elektrode gegen eine Bezugselektrode in der Vena jugularis oder an der Außenseite der Membrana atlanto-occipitalis gemessen. Die CSF ist im allgemeinen positiv um 3 - 15 mV gegenüber dem Blut. Das Potential nimmt bei Hunden, Ziegen, Ratten und Kaninchen während metabolischer oder respiratorischer Acidose zu (HELD et al. 1964, MESSESTER und SIESJÖ 1971). Bei der Katze und beim Rhesusaffen nimmt das Potential während Hypercapnia ab (MOTSCHALL und LOESCHCKE 1963, WOODY et al. 1970). Eine dieser Potentialquellen scheint der Plexus choroideus zu sein (WELCH und SADLER 1965, SCHÖNE und LOESCHCKE 1969). Es muß aber offen bleiben, ob die äußere Umgrenzung des Liquorraumes durch die Meningen (Dura und Arachnoidea) einerseits und die Gehirnkapillarwand andererseits in gleicher Weise Quellen des Potentials sind (LOESCHCKE 1972). Es besteht der Verdacht, daß an den Neuronen der Gehirnoberfläche bestehende oder ablaufende Potentiale weiterhin zur Potentialbildung zwischen CSF und Blut beitragen können. Es wurde aus den Höhenluftuntersuchungen errechnet, daß die H^+- und HCO_3^- - Ionen im CSF nicht im elektrochemischen Gleichgewicht mit denjenigen im Blut sind. Obwohl das CSF-Potential positiv gegenüber dem Blut ist, ist die Bikarbonatkonzentration niedriger. Ein aktiver Transport eines dieser Ionen an der Bluthirnschranke wurde postuliert, um die

Stabilisierung des pH_{CSF} erklären zu können (SEVERINGHAUS 1963, FENCL et al. 1966). Die elektrochemischen Potentialdifferenzen in mV ($\Delta\mu$) für H^+- und HCO_3^- - Ionen können aus der Nernst-Gleichung ermittelt werden, wenn elektrochemisches Gleichgewicht angenommen wird:

$$\Delta\mu\ H^+ = 61.5\ (pH_{pl} - pH_{CSF}) + E$$

$$\Delta\mu\ HCO_3^- = 61.5 \cdot \log \frac{HCO_3^-\ CSF}{HCO_3^-\ pl} - E$$

$\Delta\mu\ H^+$ beträgt 5 - 10 mV bei normalem Säure-Basen-Status (HELD et al. 1964). Die Existenz einer Differenz des elektrochemischen Potentials eines Ions wird oft als Anzeichen eines aktiven Transports dieses Ions angesehen.

Durch die Untersuchungen von KJÄLLQUIST und SIESJÖ (1968) und KJÄLLQUIST (1970) wurde die Hypothese des aktiven Transportes in Frage gestellt. Diese Autoren errechneten $\Delta\mu\ H^+$ und $\Delta\mu\ HCO_3^-$ bei Ratten in chronischer metabolischer Acidose und stellten fest, daß diese Werte nur geringfügig von der Norm abwichen. Es wurde sogar eine Zunahme von $\Delta\mu\ H^+$ bei respiratorischer Acidose beobachtet, was die Stabilisierung des pH_{CSF} nicht durch den aktiven Transport erklären läßt. SIESJÖ und KJÄLLQUIST (1970) postulierten, daß die Verteilung von H^+- und HCO_3^- - Ionen zwischen CSF und Blut durch passive Faktoren erklärt werden könnte und machten die Stabilisierung des pH_e von der Plasmabikarbonatkonzentration ($HCO_{3\,pl}^-$) und dem CSF-Plasma-Potential abhängig. SIESJÖ und KJÄLLQUIST schlugen weiterhin vor, daß das Nicht-Vorhandensein eines elektrochemischen Gleichgewichtes für H^+- und HCO_3^- - Ionen zwischen CSF und Blut aus der H^+-Ionen-Produktion der Gehirnzellen und geringerer Permeabilität der Bluthirnschranke für diese Ionen resultieren könnte. Das DC Potential steigt mit sinkendem Blut pH. Die Herkunft dieses pH-empfindlichen Potentials ist unbekannt (WRIGHT 1975). Es wird größer bei metabolischer oder respiratorischer Azidose und begünstigt dadurch einerseits die Bewegung der HCO_3^- - Ionen

vom Blut in Richtung CSF bei respiratorischer Azidose (Hund, Ziege, Ratte und Kaninchen) und begünstigt die Erniedrigung der $[HCO_3^-]_{pl}$, andererseits verhindert es den Verlust von HCO_3^- - Ionen von der CSF bei metabolischer Azidose, woraus eine Erniedrigung der $[HCO_3^-]_{pl}$ resultiert (SIESJÖ-Hypothese).

Diese Hypothese scheint durch die umfassenden Publikationen über Hunde bei spontaner Ventilation (closed-loop) von FENCL et al. (1969) und bei isocapnischen Säure-Base-Störungen (open-loop) von MINES et al. (1971), PAVLIN und HORNBEIN (1975) und HORNBEIN und PAVLIN (1975) unterstützt zu sein. HORNBEIN und PAVLIN errechneten die elektrochemische Potentialdifferenz ($\Delta\mu$) für H^+- und HCO_3^- - Ionen aus den gemessenen Säure-Basen-Parametern von CSF und arteriellem Plasma und dem CSF-Plasma-Potential unter sechsstündiger metabolischer oder respiratorischer Acidose-Alkalose. Um die Gültigkeit der SIESJÖ-Hypothese zu überprüfen, setzten diese Autoren voraus, daß der $\Delta\mu$-Wert für H^+- und HCO_3^- - Ionen bei einer Störung des Säure-Basen-Status wieder zum Kontrollwert zurückkehren sollte, nachdem sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Bei allen untersuchten Störungen wurde festgestellt, daß der sechsstündige $\Delta\mu$-Wert dieser Ionen nur um weniger als 1 mV vom Kontrollwert abwich. Die Abweichung könnte entweder durch die experimentelle Ungenauigkeit (wie z.B. ungenaue Kontrolle des Säure-Basen-Status, Veränderung des Gehirnstoffwechsels hervorgerufen durch die Temperaturänderung und die Tiefe der Narkose, ungenaue Blut- oder CSF-Proben) oder durch die relativ unterschiedliche Permeabilität für diese Ionen an der Bluthirnschranke bedingt sein. Eine größere Permeabilität der H^+ - Ionen als der HCO_3^- - Ionen ist beschrieben worden (WOODBURY 1971). Die Regulation der $[HCO_3^-]_{CSF}$ scheint durch die passiven Faktoren nach SIESJÖ und KJÄLLQUIST erklärbar zu sein.

Andererseits scheint die Gültigkeit dieser Hypothese an Katzen wegen des umgekehrten Potentialverhaltens zwischen CSF und Blut bei respiratorischer oder metabolischer Acidose unsicher zu sein. PANNIER et al. (1971) demonstrierten die Erhöhung der CSF-Bikarbonatkonzentration bei einstündiger respiratorischer

Acidose, obwohl das positive Potential zwischen Blut und CSF abnahm. Diese Autoren stellten in einer weiteren Versuchsreihe bei kombinierter respiratorischer und metabolischer Acidose fest, daß die Bikarbonatkonzentration im CSF bei gleichzeitiger Abnahme des Plasmabikarbonats und des positiven Potentials zunimmt. Diese Experimente weisen darauf hin, daß der Potentialgradient und der chemische Konzentrationsgradient gegen die Diffusion der HCO_3^- - Ionen vom Blut in den CSF wirken. Obwohl die Untersuchungen an Affen nicht durchgeführt worden sind, könnte man aus dem gleichen Potentialverhalten wie bei Katzen schließen, daß sich die Regulation von $[HCO_3^-]_{CSF}$ durch die oben angeführten passiven Faktoren allein nicht erklären läßt.

Die Situation ist in Wirklichkeit weniger einfach. Es muß offenbleiben, ob an der Bluthirnschranke, d.h. an der Gehirnkapillare die Bedingungen für ein Gleichgewicht gegeben sind. Liquor wird vor allem am Plexus chorioideus durch primär aktive Transportprozesse produziert, wobei der führende Vorgang vermutlich ein aktiver Natriumtransport ist. Die Konzentration der Anionen, die dem Na^+ aus elektrostatischen Gründen folgen, müssen dann außer vom elektrischen Potential insbesondere von den Permeabilitäten für diese Ionen abhängen (WOODBURY 1971). Sekundäre Ausgleichsvorgänge mit der Gehirnoberfläche gibt es ohne Zweifel für CO_2 und vermutlich in mehr oder weniger großem Ausmaß für die Anionen. Da diese Austauschvorgänge keinesfalls nur Austausch gegen das Blut sind, sondern auch Austausch mit den Zellen des ZNS, ist es grundsätzlich ungenügend, die elektrochemischen Potentiale von Ionen zwischen CSF und Blut alleine zu betrachten, vielmehr muß ebenso auf die elektrochemischen Potentiale zwischen der extracellulären Flüssigkeit und den Zellen geachtet werden. Sicherlich befinden sich aktive Pumpmechanismen an dieser Grenzfläche, die ein elektrochemisches Gleichgewicht für das transportierte Ion ausschließen. Von den passiven Ionen (wie Cl^- und HCO_3^-) mag man annehmen, daß sie an dieser Stelle einem Gleichgewicht zustreben, das einem Donnan-Gleichgewicht unter Einfluß des Membranpotentials entspricht. Schließlich ist zu bedenken, daß die Zellen kontinuierlich CO_2 bilden, das die Blutgefäße über die

extrazelluläre Flüssigkeit erreicht und das Säure-Basen-Gleichgewicht in dieser beeinflußt.

Die extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns soll also im Folgenden als eine Flüssigkeit angesehen werden, die an der einen Stelle des Gesamtsystems durch aktive Prozesse aus dem Blut entsteht, an anderer Stelle wieder in das Blut aufgenommen wird, auf ihrem Wege mit dem Blut einerseits und den Zellen andererseits Substanz austauscht und die Durchgangsphase für CO_2 und unter gegebenen Bedingungen auch für andere Substanzen (z.B. Lactat) ist.

Die elektrischen Potentiale an der Phasengrenze müssen die Austauschvorgänge beeinflussen. Jedoch muß darauf verwiesen werden, daß nichts darüber bekannt ist, ob die zwischen Liquor und Blut der Vena jugularis oder des Sinus sagitalis gemessenen Potentiale in gleicher Höhe auch an der Grenze zwischen Blutkapillare und extrazellulärer Flüssigkeit auftreten. Das Fehlen dieser Kenntnis erschwert die quantitative Behandlung und relativiert einige der oben erwähnten Schlußfolgerungen.

Eine andere Möglichkeit für die Regulation von $[HCO_3^-]_{CSF}$ stellen die Gliazellen im Gehirn mit ihrer Pufferungsfähigkeit dar (LOESCHCKE 1969, LEUSEN 1973, LOESCHCKE 1974). Das Puffersystem der Gliazelle besteht wahrscheinlich im Wesentlichen aus Bikarbonat, Protein und Phosphat (SIESJÖ und PONTÉN 1966, MIDDENDORF und LOESCHCKE 1974). Die Pufferungsfähigkeit der Gehirnzellen gegenüber metabolischen und respiratorischen Veränderungen ist experimentell nachgewiesen (PONTÉN 1964 und 1966, WEYNE et al. 1968, KJÄLLQUIST et al. 1969, ALBERS et al. 1971). Weiterhin ist bekannt, daß die Gliazellen im Gehirn reich an Carboanhydase sind (KOCH et al. 1962) und eine erhöhte Chloridkonzentration aufweisen (REED et al. 1964).

Bei respiratorischer Acidose oder Alkalose wäre ein Austausch von Cl^-- gegen HCO_3^- - Ionen zwischen Gliazellen und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns denkbar. Ein solcher Austausch ist vergleichbar mit dem Bikarbonat-Chlorid-Shift in den Erythrocyten.

Es liegen Untersuchungen von GRANHOLM und PONTÉN (1969), LOESCHCKE und SUGIOKA (1969), LEUSEN und WEYNE (1973) und AHMAD et al. (1975) vor, die die Existenz eines solchen Mechanismus möglich erscheinen lassen.

1.2.2 Einfluß des Gehirnstoffwechsels

Die Metaboliten des Gehirnstoffwechsels scheinen bei der Stabilisierung des pH_e besonders bei Hypocapnie (und bei Hypoxie), aber auch bei Hypercapnie eine Rolle zu spielen. Eine erhöhte Lactat- und Pyruvatkonzentration im Gehirn und CSF wurde bei hochgradiger Hypocapnie festgestellt (LEUSEN und DEMESTER 1966, LEUSEN et al. 1967, GRANHOLM und SIESJÖ 1968 und 1969, KAZEMI et al. 1969, MILLER et al. 1970, WEYNE et al. 1970, HORNBEIN und PAVLIN 1975). Diese Befunde wurden von weiteren Autoren bestätigt. Es fungieren auch andere Metaboliten als Donatoren oder Acceptoren von H^+ wie z.B. α-Oxyglutarat (SIESJÖ und MESSETER 1971), Glutamat (Van LEUVEN und WEYNE 1971, WEYNE et al. 1972, McMILLAN und SIESJÖ 1973), Citrat und Malat (CARLSSON et al. 1974). Die quantitativ stärkste Konzentrationserhöhung wird bei Lactat beobachtet.

Viele Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Pufferkapazität des Gehirns größer ist als die des Blutes. P_{CO_2}-Änderungen führen zu einer rapiden Veränderung der $[HCO_3^-]$ im Gehirngewebe. Dieses Ergebnis läßt sich in Form einer HCO_3^- - pH - Geraden darstellen, die auf die Existenz eines physikochemischen Pufferungsmechanismus (HCO_3^-, Protein, Phosphat) hinweist (BRODIE und WOODBURY 1958, NICHOLS 1958, THOMSON und BROWN 1966, SIESJÖ 1962, KAZEMI und MITHOEFER 1963, ROOS 1965, PONTÉN 1966, SWANSON 1966). WEYNE et al. (1968) und KJÄLLQUIST et al. (1969) zeigten eine Zunahme der Steigung der HCO_3^- - pH - Kurve in vivo bei alkalischen Zuständen (z.B. WEYNE, Knickpunkt bei pH 7.380). Die starke Veränderung der Steigung bei Hypocapnie läßt sich nicht völlig auf einen physikochemischen Pufferungsmechanismus zurückführen. Die Erhöhung der Lactatkonzentration und anderer Metaboliten kann als

zusätzlicher Faktor bei der Regulation des pH im Gehirn und CSF angesehen werden. Die Erhöhung der Lactatkonzentration ist das Ergebnis eines anaeroben Gehirnstoffwechsels (GRANHOLM und SIESJÖ 1968 und 1969) infolge der erniedrigten Gehirndurchblutung (KETY und SCHMIDT 1948, WOLLMANN et al. 1965) und des erniedrigten P_{O_2} im Cortex (SUGIOKA und DAVIS 1960, MEYER und GOTOH 1960). Erhöhter Glukoseverbrauch vom Gehirngewebe wurde in vivo und in vitro bei fortbestehender Hypocapnie beobachtet (ALEXANDER et al. 1968, WEYNE et al. 1970). Es wird der Einfluß von Phosphofruktokinase, deren Aktivität von ATP, Citronensäure und H^+-Ionen gehemmt wird, an der Regulation der Glykolyse und der daraus folgenden Lactaterhöhung bei alkalischem pH diskutiert (PASSONEAU und LOWRY 1963, LOWRY und PASSONEAU 1966, CARLSSON et al. 1974).

Im Gegensatz zur Hypocapnie ist die Beteiligung der Metaboliten an der Stabilisierung des pH_e bei Hypercapnie geringfügig. Ein Knick in der pH-HCO_3^--Geraden bedingt durch Anhäufung von Metaboliten wurde bisher nicht beobachtet. Dennoch kann angenommen werden, daß die sehr minimale Zunahme der Steigung der Geraden in vivo durch die Abnahme der Metabolitenkonzentration verursacht wird. Eine erniedrigte Lactat- und Pyruvatkonzentration wurde im Gehirngewebe (BAIN und KLEIN 1949, LEUSEN et al. 1967, GRANHOLM und SIESJÖ 1969, KAZEMI et al. 1969, KOGURE et al. 1975) und in der CSF (SAUNIER et al. 1965, GRANHOLM und SIESJÖ 1968 und 1969, KAZEMI et al. 1969) beobachtet. Außerdem wurde die Abnahme von anderen Metaboliten wie z.B. Oxyglutarat (MESSETER und SIESJÖ 1971), Glutamat (MESSETER und SIESJÖ 1971, Van LEUVEN und WEYNE 1971, WEYNE et al. 1972), Aspartat (FOLBERGROVA et al. 1972, Van LEUVEN et al. 1973) und Citrat und Malat (FOLBERGROVA et al. 1972) beschrieben.

Quantitativ wichtig ist die bei Hypercapnie veränderte Konzentration von Glutamat als Protonenträger und Glutamin wegen seines Einflusses auf das NH_3/NH_4^+-Puffersystem. Mit zunehmendem P_{CO_2} nimmt Glutamat im Gehirn und CSF ab (MESSETER und SIESJÖ 1971, Van LEUVEN und WEYNE 1971, WEYNE et al. 1972, FOLBERGROVA et al. 1972, KAZEMI et al. 1973). Gleichzeitig nimmt Glutamin

zu (Van LEUVEN und WEYNE 1971, WEYNE et al. 1972, KAZEMI et al. 1973, POLBERGROVA et al. 1974). Im Gegensatz zu anderen Metaboliten bleibt die Änderung der Glutamat- und Glutaminkonzentration im Gehirngewebe und CSF bei fortdauernder Hypercapnie bestehen (JAIKIN und AGREST 1969, MESSETER und SIESJÖ 1971, VALERO et al. 1971, WEYNE et al. 1972, Van LEUVEN et al. 1973). Daraus folgt, daß diese beiden Aminosäuren mehr CO_2- als pH-abhängig sind. Der Einfluß von CO_2 auf die Änderung dieser Aminosäuren ist nicht endgültig geklärt (LEUSEN und WEYNE 1975).

Wegen der geringen Permeabilität der Bluthirnschranke für diese Metaboliten hat ihre Konzentrationsänderung im Blut nur einen geringen Einfluß auf den Säure-Basen-Status im CSF. Bei Hypocapnie ist die Erniedrigung des CSF-Bikarbonat zu einem Drittel auf den Lactat-Konzentrationsanstieg im CSF zurückzuführen. Durch Hypercapnie bedingte Änderungen von Glutamat und Glutamin können teilweise als Ursache für die Erhöhung von CSF-Bikarbonat betrachtet werden (KAZEMI et al. 1973, PAVLIN und HORNBEIN 1975, HORNBEIN und PAVLIN 1975).

1.2.3 Einfluß der Gehirndurchblutung

Untersuchungen zahlreicher Autoren deuten auf eine Abhängigkeit der Gehirndurchblutung ($\dot{Q}_B$) von pH_e während Störungen metabolischer oder respiratorischer Art hin (BETZ 1972). Die Konstriktion der cerebralen Arteriolen bei einer Verschiebung des pH_e nach der alkalischen Seite führt zum Abfall der Gehirndurchblutung. CO_2, H^+-Ionen und Stoffwechselprodukte häufen sich an. Der pH_e nimmt ab und nähert sich wieder dem Ausgangswert. Dieser Vorgang ist also negativ rückgekoppelt und stellt somit einen Regler dar, in dem pH_e die geregelte Größe ist (WAHL et al. 1970, SEVERINGHAUS 1971). BETZ und HEUSER (1966) demonstrierten die Rolle der Wasserstoffionen bei der Einstellung der Gehirndurchblutung in folgenden Experimenten: Intravenöse Injektion von 1 µg/kg Noradrenalin bewirkte eine Erhöhung des Blutdrucks und der Gehirndurchblutung

bei künstlich beatmeten Katzen. Eine $P_{CSF_{CO_2}}$-Abnahme und pH_{CSF}-Zunahme wird infolge der erhöhten $\dot{Q}_B$ beobachtet. Der Verlauf des errechneten Gefäßwiderstandes im Gehirnkreislauf (CVR_B) läuft parallel der $\dot{Q}_B$ in dieser Versuchsreihe. Bereits wenige Sekunden nach dem Anstieg des Blutdrucks erhöht sich der pH_{CSF}. Eine Erhöhung des CVR_B als Antwort auf den plötzlichen Anstieg des Blutdrucks setzt zwar sofort ein, benötigt aber zu ihrer vollen Entwicklung mehr als einige Sekunden. Man kann also annehmen, daß auch die Wirkung von pH_e auf die Arteriden des Gehirns zur Autoregulation der Gehirndurchblutung beiträgt.

In einer anderen Versuchsreihe bewirkte eine intravenöse Injektion von Noradrenalin bei spontan atmenden Katzen einen kurzfristigen Atemstillstand. In diesem Fall wird die Erhöhung der Gehirndurchblutung und des Blutdrucks von der durch Atemstillstand hervorgerufenen Zunahme des $P_{CSF_{CO_2}}$ begleitet, die wiederum eine Abnahme des pH_{CSF} und des errechneten CVR_B bewirkte. Der Anstieg von $\dot{Q}_B$ ist stärker und von längerer Dauer als im ersten Experiment, und der CVR_B sinkt mit steigendem Blutdruck anstatt anzusteigen.

BETZ und KOZAK (1967) untersuchten die Wirkung von CO_2 auf den CVR_B bei Erhöhung des CO_2-Gehaltes in der Einatemluft bei narkotisierten Katzen. Zur Errechnung des CVR_B verwendeten die Autoren als Durchblutungsmaß die Änderung des Wärmetransports und die Blutdruckänderung (Δp) gegenüber dem Ausgangswert. Es zeigte sich, daß die Änderung des P_{CO_2} mit der des CVR_B nur in der akuten Phase der Hypercapnie übereinstimmte. Bei chronischer Hypercapnie war keine eindeutige Abhängigkeit des CVR_B vom P_{aCO_2} oder auch dem $P_{CSF_{CO_2}}$ herstellbar. In beiden Phasen der Hypercapnie schien dagegen eine eindeutige Funktion der $\dot{Q}_B$ vom pH_e vorzuliegen. Daraus kann man folgern, daß CO_2 auf $\dot{Q}_B$ nur indirekt über den pH_e wirkt.

Während der Einatmung von 5 % CO_2 in Luft in einem Zeitraum von

10 Stunden bei narkotisierten Katzen wurde anfänglich eine Zunahme der $\dot{Q}_B$ beobachtet, die während der Fortdauer der Hypercapnie sich wieder dem Ausgangswert näherte. Der pH_{CSF} kehrte ebenfalls wieder zum Kontrollwert zurück, obwohl eine starke Acidose im Blut vorlag (AGNOLI 1968, AGNOLI et al. 1969). PANNIER und LEUSEN (1975) untersuchten die quantitative Abhängigkeit der $\dot{Q}_B$ vom pH_e bei vorbehandelten Ratten mit jeweils 10 % CO_2 in Luft (Hypercapnie) und 10 % O_2 in N_2 (Hypocapnie) über 24 Stunden. Das Versuchstier wurde künstlich beatmet und erhielt verschiedene CO_2-Mischungen in der Einatemluft. Zusätzlich wurde eine Blockade der α-Adrenorezeptoren durch die intravenöse Infusion von Phentolamin (0.5 - 1 mg) vorgenommen, um den Einfluß von orthosympathischen Reflexen auf die $\dot{Q}_B$-pH-Beziehung zu studieren. Als Maß für die Gehirndurchblutung wurde eine Auswaschkurve des Gehirns mit radioaktivem ^{141}Ce genommen. Es wurde festgestellt, daß sich bei akuter und chronischer $P_{a_{CO_2}}$-Änderung die Gehirndurchblutung

als eindeutig abhängig vom pH der extrazellulären Flüssigkeit pH_e herausstellt. In einer weiteren Versuchsreihe wurde dagegen die Unabhängigkeit der Gehirndurchblutung vom pH des arteriellen Plasmas pH_a bei metabolischer Acidose oder Alkalose und konstant gehaltenem $P_{a_{CO_2}}$ demonstriert. Die Abhängigkeit von $\dot{Q}_B$ von der

Veränderung von pH_e kann auch gezeigt werden, wenn die α-Adrenorezeptoren blockiert sind. Ein ähnlicher Befund wurde bei künstlich beatmeten Hunden demonstriert (SIESJÖ et al. 1968 a und 1968 b).

Bei metabolischer Acidose und Alkalose stellten FENCL et al. (1969) beim Menschen fest, daß der pH_e die beiden Größen $\dot{Q}_B$ und $\dot{V}$ beeinflußt. Ein ähnliches Resultat wurde bei Untersuchungen im Höhenklima beim Menschen (SEVERINGHAUS 1966) und bei anaesthesierten Katzen (BETZ 1965) beobachtet. Das bedeutet, daß bei konstanter Ventilation (d.h. konstantem $P_{a_{CO_2}}$) die Einstellung der Gehirn-

durchblutung im Wesentlichen durch die Änderung der Bikarbonatkonzentration im CSF zustande kommt.

Bei sehr starker Hyperventilation, bei Gehirnoedemen und bei durch Pharmaka bedingter Erweiterung der cerebralen Gefäße kann keine signifikante Korrelation mehr zwischen $\dot{Q}_B$ und pH_e gefunden werden (McDOWALL und HARPER 1968, HARPER und McDOWALL 1968, BETZ 1969). BETZ (1972) hält es für möglich, daß die Ursache darin liegt, daß nicht pH_e für die cerebralen Widerstandsänderungen verantwortlich ist, sondern die Säure-Basen-Parameter im Inneren der glatten Muskulatur. Aber es ist auch daran zu denken, daß im Falle der starken Hyperventilation eine weitere Konstriktion durch die auftretende Hypoxie verhindert wird und daß im Falle von Gehirnoedem eine Raumbeengung vorhanden ist, die eine freie Einstellung von $\dot{Q}_B$ einschränkt.

Zusätzliche Einflüsse auf $\dot{Q}_B$ scheinen von Ca^{++}- und K^+-Ionen und deren Interaktion mit H^+-Ionen auszugehen (BETZ 1975). Mikroperfusion der perivaskulären Räume an der Gehirnoberfläche mit saurem künstlichem Liquor (pH = 6.5) bewirkte eine sehr geringfügige Dilatation der Piagefäße, wenn die $[Ca^{++}]_{CSF}$ dreifach erhöht wurde. Andererseits dilatieren alle Gefäße bei normaler $[Ca^{++}]_{CSF}$ bei diesem pH_e. Auch die Wirkung der $[K^+]$ im CSF auf das Gefäßlumen ist konzentrationsabhängig. Sowohl vollständiges Fehlen als auch Kaliumkonzentrationen über 60 mEq $\cdot$ l^{-1} bewirken eine starke Konstriktion. Perfusion mit einer $[K^+]$ von 10 - 20 mEq $\cdot$ l^{-1} dagegen ruft eine Dilatation der Piagefäße hervor. Da der Grad der Dilatation durch H^+-Ionen beeinflußt werden kann, nimmt man an, daß eine Interaktion von K^+- und H^+-Ionen bei der Änderung des CVR_B vorliegt.

Es geht aus Untersuchungen bei Höhenaufenthalten am Menschen hervor, daß nur etwa 1/10 des Abfalls der Bikarbonatkonzentration im CSF durch den Anstieg der Gehirndurchblutung verursacht sein kann (SEVERINGHAUS et al. 1966). Außerdem ist der Beitrag der $\dot{Q}_B$ zur Regulation von pH_e begrenzt (LOESCHCKE 1972 und 1974, LEUSEN 1973). Somit kann die Änderung der Bikarbonatkonzentration im CSF nur zu einem geringen Teil durch die Änderung der Gehirndurchblutung bei isocapnischen Säure-Basen-Störungen erklärt werden.

1.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die respiratorischen Mechanismen zur Säure-Basen-Homoiostase der extracellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B) recht gut geklärt sind, während die nicht respiratorischen Mechanismen noch unzureichend bekannt sind (LEUSEN 1973, MONROE und KAZEMI 1973). Eine große Lücke besteht vor allem noch in der Kenntnis der zeitlichen Abläufe nach Eintritt einer Störung.

In der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Klärung von Faktoren geleistet werden, die die Änderung der Bikarbonationenkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B) während Säure-Basen-Verschiebungen bei konstantem arteriellen PCO_2 hervorrufen. Methoden sollen entwickelt werden, um fortlaufende Registrierungen von pH und PCO_2 im ECF_B zu ermöglichen. Auf diese Weise können die transienten und Steady-State-Veränderungen der Bikarbonatkonzentration bei respiratorischer oder metabolischer Acidose/Alkalose untersucht werden.

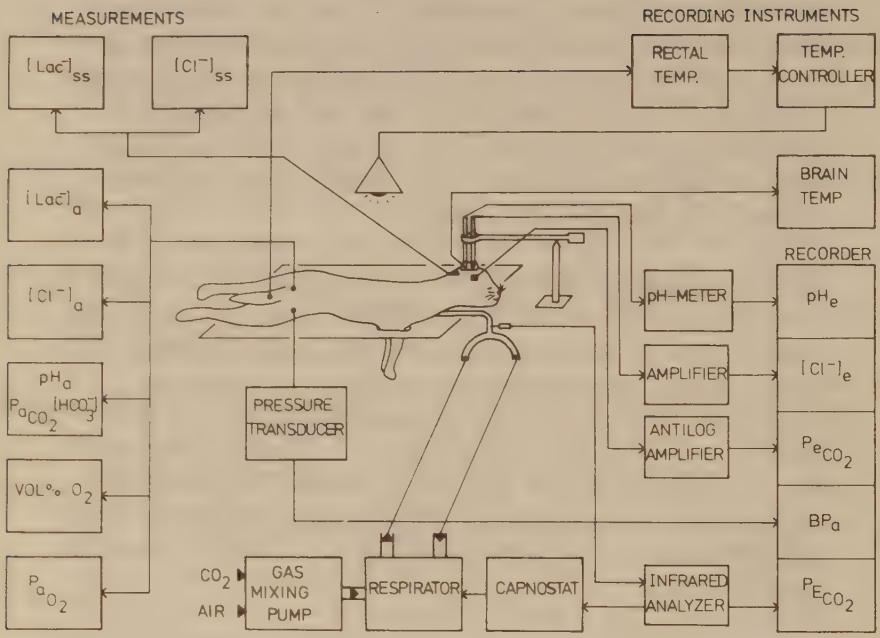


Abbildung 2

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

2. Methoden

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 2.5 und 3.5 kg.

2.2 Narkose

Chloralose-Urethan (0.5 g Glucochloralose, 2.5 g Urethan ad 10 ml H_2O) wurde sehr langsam in die Vena femoralis injiziert. In der Regel wurde mit 40 mg/kg Chloralose und 200 mg/kg Urethan die angestrebte leichte, aber lang anhaltende Narkose erreicht.

2.3 Operation

Nachdem die Narkose das chirurgische Stadium beim Versuchstier erreicht hatte, wurden die Katzen tracheotomiert und je eine Arteria und Vena femoralis katheterisiert. Der Kopf wurde in einen Stereotaktor des Operationstisches eingespannt. Durch einen Medianschnitt wurde die Haut und die Muskulatur des Schädeldaches freigelegt und seitlich festgenäht. Danach wurde im Osparietale seitlich der Mittellinie mit einem Zahnarztbohrer ein Loch von 10 mm Durchmesser in der Region des Sulcus marginalis trepaniert und dabei ein Abstand von einigen Millimetern zum Sinus sagittalis eingehalten. Knochenblutungen wurden mittels Plastilin gestillt. Anschließend wurde die Dura in der Mitte angehoben und zum Rand hin in vier Teile geschnitten, die mit Histoacrylkleber am jeweiligen Knochenrand festgeklebt wurden. Ein dünnes Thermoelement wurde sanft zwischen Gehirnoberfläche und Dura eingeschoben. Auf den Rand des Trepanationsloches wurde

ein Plexiglasrahmen aufgesetzt, der im Bereich der pH-Meßstelle die Ansammlung eines etwa 1 cm tiefen 'Liquorpools' ermöglichte. Ein ähnliches Trepanationsloch von 5 mm Durchmesser wurde für die CO_2-Messung auf der kontralateralen Seite gebohrt. Bei einigen Versuchsreihen wurde außerdem ein dreieckiges Loch auf der Sutura mediana des hinteren Schädeldaches trepaniert, um einen dünnen Polyäthylenschlauch nach der Punktion als Katheter in den Sinus sagittalis superior zu legen.

2.4 Künstliche Beatmung

Nach der Injektion von 6 mg/kg Gallamin (Flaxedil) wurde das Versuchstier mit einer Starling-Pumpe durch Verabfolgung großer Hubvolumen bei niedriger Beatmungsfrequenz (nicht mehr als 18) beatmet. Die Einatmung erfolgte durch Überdruck, Ausatmung durch Unterdruck (Wechseldruck-Beatmungsverfahren). Je nach Bedarf wurde eine entsprechende Dosis Flaxedil verabreicht. Die Ventilation wurde so eingerichtet, daß der enderspiratorische CO_2 Druck auf normaler Höhe gehalten wurde (28 Torr).

2.5 Messungen

2.5.1 Fortlaufende Registrierungen

a) Exspiratorischer CO_2-Druck ($P_{E_{CO_2}}$)

$P_{E_{CO_2}}$ wurde durch Infrarotabsorption (URAS) gemessen und registriert. Die Entnahme erfolgte durch eine Nadel (Nr. 20) mit hohem Durchflußwiderstand, die in das herausragende Ende der Trachealkanüle eingestochen wurde. Der Druck im Meßkopf des Infrarotabsorbers wurde mit einem Regulator auf 520 Torr konstant gehalten (SPANGENBERG und LOESCHCKE 1969). 40 - 50 ml Gas pro Minute wurden durch

das System aus der Trachea der Katze abgesaut. Um den endexspiratorischen CO_2 Druck konstant auf 28 Torr oder auf einen anderen gewünschten Wert einzustellen, wurde ein Capnostat eigener Bauart in Anlehnung an FOLGERING et al. (1974) zwischen Infrarotabsorber und Atempumpe eingeschaltet. Der Motor des Capnostats war an die Volumensteuerung der Pumpe angeschlossen. Jede Änderung des endexspiratorischen P_{CO_2} wurde durch einen Discriminator bemerkt und in ein Signal verwandelt, das während eines Atemzuges die Ventilation durch Erhöhung bzw. Erniedrigung des Hubvolumens der Pumpe korrigierte.

b) Blutdruckmessung (P_a)

Der arterielle Blutdruck wurde mit einem Polyäthylenkatheter, der durch die Femoralarterie bis in den oberen Bereich der Aorta vorgeschoben wurde, fortlaufend registriert. Als Registriergerät diente ein Strain gauge (Statham).

c) Temperaturmessung (T_r und T_e)

Die mit einem Thermoelement gemessene Rektaltemperatur (T_r) wurde mit einer durch einen Temperaturregler gesteuerten Infrarotlampe auf 37°C gehalten. Die Temperatur an der Gehirnoberfläche (T_e) wurde mittels eines Thermoelements registriert und durch eine Tischlampe auf 37.0 ± 0.2°C gehalten.

d) pH_e - Messung

Die Wasserstoffionenkonzentration der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B) wurde mit einer pH-Einstabmeßkette fortlaufend registriert. Die verwendete pH-Elektrode hatte eine flache Glasmembran mit einem Durchmesser von 5 mm und wurde durch ein Gegengewicht so ausgewogen, daß sie mit einem sehr geringen Auflagedruck (1.5 g/cm^2) auf der Gehirnoberfläche auflag. Es wurde angenommen, daß der unter der Elektrode befindliche

dünne Flüssigkeitsfilm, dessen pH gemessen wurde, sich im Austausch mit der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns befand. Bei empfindlicher Registrierung zeigten sich atemsynchrone Schwankungen des pH, die parallel zum endexspiratorischen CO_2-Gehalt verliefen. Das ist ein Indiz dafür, daß die Mikrozirkulation der Gehirnoberfläche intakt war. Es wurde darauf geachtet, daß die Elektrode möglichst nicht über größeren Arterien oder Venen aufgesetzt war. Die Eichung der Elektrode erfolgte vor und nach der Messung in Phosphatpuffern nach SÖRENSEN bei 37°C (nach der Tabelle von BARTELS et al. 1959).

e) Messung des Kohlendioxidpartialdrucks in der ECF_B ($P_{e_{CO_2}}$)

$P_{e_{CO_2}}$ wurde mit einer Silicon-bespannten flachen pH-Elektrode fortlaufend registriert (SIESJÖ 1965). Zur Stabilisierung war die Glasmembran mit einem dünnen Gewebepapier überzogen, das zuvor in einem Elektrolyten (n/1000 $NaHCO_3$ und n/40 KCl) getränkt worden war. Da die Kunststoffmembran für Wasser und für gelöste Substanzen einschließlich der Wasserstoffionen nur wenig durchlässig ist, Gase hingegen leicht durch sie hindurchtreten können, gleicht sich der P_{CO_2} in der $NaHCO_3$ - Lösung dem CO_2-Druck im Außenraum an. Der pH-Wert in dieser Lösung stellt sich dann entsprechend der Gleichung

$$pH = pK' + \log \frac{760 \cdot HCO_3^-}{\alpha} - \log P_{CO_2}$$

ein (GERTZ und LOESCHCKE 1958).

Die CO_2-bedingte Veränderung des pH im Elektrolyten ist, solange HCO_3^- als konstant angesehen werden kann, dem - log P_{CO_2} proportional. Die Zeitkonstante der CO_2-Druckmessung ist höher als die einer einfachen pH-Messung und t_{95} beträgt 30 - 35 Sekunden.

Nach PONTÉN und SIESJÖ (1966) kann der $P_{e_{CO_2}}$ auch aus $P_{a_{CO_2}}$ und

$P_{v_{CO_2}}$ nach der unten stehenden Gleichung errechnet werden. $P_{v_{CO_2}}$ läßt sich aus der linearen Beziehung zwischen $P_{a_{CO_2}}$ im Bereich von 30 und 90 Torr und der arterio-venösen Differenz des P_{CO_2} bestimmen.

$$P_{e_{CO_2}} = P_{a_{CO_2}} + \frac{P_{v_{CO_2}} - P_{a_{CO_2}}}{2} + 1$$

f) Messung der Chloridkonzentration in der ECF_B $[Cl^-_e]$

$[Cl^-]_e$ wurde mit einer selbstgefertigten Chloridelektrode fortlaufend registriert. Die mit feinstem Schleifpapier gesäuberte Silberoberfläche der Elektrode mit einem Durchmesser von 5 mm wurde (nach MARMONT 1949) in einer halbgesättigten KCl-Lösung bei einer Spannung von 4 Volt 5 Sekunden lang chloriert, dann kurz in unverdünnten Metol-Hydrochinon-Entwickler eingetaucht und anschließend sofort mit Aqua dest. abgespült. Die Fläche sollte dann weißlich gelb aussehen. Danach wurde die AgCl-Schicht durch Eintauchen in eine auf 35°C abgekühlte 10 %ige Gelatinelösung mit einer Membran überzogen und diese anschließend in einer 10 %igen Formaldehydlösung fixiert. Eine Kalomel-Elektrode diente als Bezugselektrode. Das Signal wurde mit einem DC-Verstärker 100fach verstärkt. Die Eichung der Elektrode erfolgte in NaCl-Lösungen bei 37°C. Die Elektrode ist empfindlich genug, um 1 - 2 mEq · l^{-1} Konzentrationsunterschied zu messen. Jedoch mißt sie auf der Gehirnoberfläche das Elektroencephalogramm mit.

2.5.2 **Blutproben**

a) Der Säure-Basen-Status des arteriellen Blutes (pH_g) und der pH-Wert bei 4 und 8 % CO_2 wurde regelmäßig nach der Astrup-Methode ermittelt und $p_{a_{CO_2}}$ interpoliert.

b) Als eine Kontrolluntersuchung wurde der Sauerstoffdruck des Blutes ($P_{a_{O_2}}$) mit einer Sauerstoffelektrode nach CLARK (1956) gemessen.

c) Ein Lex-O_2-Con-Gerät diente zur Messung der Sauerstoffkonzentration in Vol % beim arteriellen und hirnvenösen Blut aus dem Sinus sagittalis, um nach dem Fickschen Prinzip eine qualitative Aussage über $\dot{Q}_B$ zu erhalten.

d) Für die Messung der $[Cl^-]$ in mEq · l^{-1} bei arteriellem und hirnvenösem Blut, CSF und zur Kontrolle der Eichlösung der Chloridelektrode wurde ein Digital-Chloridometer verwendet. Dieses Gerät mißt die bei der Chlorierung von Silber auftretenden Ladungsverschiebungen.

e) Enzymatische Bestimmung der Konzentration von L-Lactat in Blut und CSF erfolgte nach der Methode von HOHORST (1970). Da die Proteinkonzentration im CSF zu vernachlässigen ist, war es nicht notwendig, Proben mit Perchlorsäure zu enteiweißen (BETZ p.c.).

2.6 Versuchsverlauf

Unmittelbar nach Ansammlung eines etwa 1 cm tiefen 'Liquorpools' wurde die pH-Elektrode an der Gehirnoberfläche ausbalanciert. Die CO_2-Elektrode wurde auf der Kontralateralseite fixiert. Durch Steuerung der CO_2-Konzentration im Atemgas wurde der endexspiratorische CO_2-Druck auf 28 ± 1 Torr eingestellt und konstant gehalten. Nach Erreichen des Steady State der gemessenen Größen wurden transiente und Steady-State-Änderungen nach folgenden Änderungen im Säure-Basen-Status des Blutes registriert:

a) Respiratorische Acidose

Bis zu 2 Stunden lang erhielt das Versuchstier 5 % CO_2 zur eingeatmeten Luft beigemischt.

b) Respiratorische Alkalose

Die Erniedrigung des $P_{A_{CO_2}}$ von 35 auf 21 ± 1 Torr erfolgte unter Kontrolle durch den Capnostaten durch erhöhte Beatmungsfrequenz bei unverändertem Hubvolumen. Die Zeitdauer betrug ebenfalls bis zu 2 Stunden.

c) Metabolische Alkalose

Intravenöse Infusion von 10 mEq $NaHCO_3$ über einen Zeitraum von 20 Minuten.

d) Metabolische Acidose

Intravenöse Infusion von 1 mEq HCl über einen Zeitraum von 40 Minuten.

2.7 Auswertungen

Errechnung der Bikarbonatkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns ($[HCO_3^-]_e$)

Wenn pH_e und $P_{e_{CO_2}}$ bekannt sind, kann mit der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung die $HCO_3^-{}_e$ errechnet werden.

$$\log HCO_3^-{}_e = pH_e - pK' + \log S + \log P_{e_{CO_2}}$$

Es wurde ein pK'-Wert von 6.122 und ein Löslichkeitskoeffizient von 0.0306 mMol · l^{-1} · $Torr^{-1}$ eingesetzt (PAPPENHEIMER et al. 1965, BERNDT et al. 1972). Die Errechnung des $P_{e_{CO_2}}$ erfolgte nach der Gleichung von PONTEN und SIESJÖ unter Verwendung einer linearen Beziehung zwischen $P_{a_{CO_2}}$ und $P_{v_{CO_2}}$.

a) $P_{a_{CO_2}} \leq 30$ $\qquad P_{e_{CO_2}} = P_{a_{CO_2}} + 7$

b) $30 < P_{a_{CO_2}} \leq 90$ $\qquad P_{e_{CO_2}} = 0.933 \cdot P_{a_{CO_2}} + 5$

Die kleinen Abweichungen der Meßtemperatur von 37.0° wurden durch Anwendung des Rosenthal-Faktors nach folgender Gleichung korrigiert:

$$pH_{korrigiert} = pH_{gemessen} - 0.0147 \cdot (T - 37)$$

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung der folgenden Definitionen bzw. Rechenverfahren:

a) Mittelwert $\frac{x_i}{n} = \bar{x}$, wobei x_i = Summe der Einzelmessungen und n = Anzahl der Messungen ist

b) Standardabweichung $s = \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$ mit $\bar{x}$ = Mittelwert

c) Standard Error of Mean $S_m = \frac{s}{n}$

d) t-Test nach Fisher $t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_d}$ wobei $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ Mittelwerte sind

$$s_d = \pm \sqrt{s^2_{m_1} + s^2_{m_2}}$$

e) Wahrscheinlichkeit P für die Nullhypothese

Diese wurde von dem P, t, ε - Diagramm von Pätau, in dem die Student-Verteilung dargestellt ist, abgelesen.

f) Korrelationskoefficient (r)

$$r = \frac{dxdy}{(d^2 \cdot d^2_y)}$$

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Methoden zur Bestimmung des PCO_2 in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns ($P_{e_{CO_2}}$)

Es gibt zwei Methoden $P_{e_{CO_2}}$ zu bestimmen, erstens aus dem arteriellen PCO_2 nach der PONTÉN-SIESJÖ Gleichung (1966) (vgl. Methodik) und zweitens durch eine direkte Messung mit Hilfe einer CO_2-Elektrode an der Gehirnoberfläche. Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse von 4 Versuchsreihen an jeweils 6 Katzen, in denen die mit der Elektrode gemessenen (durchgezogene Linie) mit den errechneten Werten (gepunktete Linie) für $P_{e_{CO_2}}$ unter verschiedenen Versuchsbedingungen gemeinsam dargestellt sind. $P_{a_{CO_2}}$ wurde in allen Versuchen, bis auf diejenigen unter Hyperkapnie, konstant gehalten. Intravenöse Infusionen von $NaHCO_3$, HCl und hypertonischer Rohrzuckerlösung, wobei letztere als Kontrolle zur Klärung der osmotischen Einflüsse auf $P_{e_{CO_2}}$ infundiert wurde, zeigen eine gute Übereinstimmung der errechneten mit den gemessenen Werten. Bei Hyperkapnie kann dagegen eine geringe Abweichung des errechneten vom gemessenen $P_{e_{CO_2}}$ beobachtet werden, sie ist jedoch so gering, daß sie im folgenden vernachlässigt wurde. Die Abweichung ist zu erklären, wenn man annimmt, daß die Zunahme der Gehirndurchblutung erst verzögert ihren Endwert erreicht.

Es zeigt sich also, daß das numerische Verfahren von PONTÉN und SIESJÖ zur Bestimmung des $P_{e_{CO_2}}$ aus dem arteriellen PCO_2 bei unterschiedlichem Säure-Basen-Verschiebungen metabolischer oder respiratorischer Art gut verwendet werden kann. Insbesondere bei der Untersuchung der Transienten wurde die direkte Messung vorgezogen.

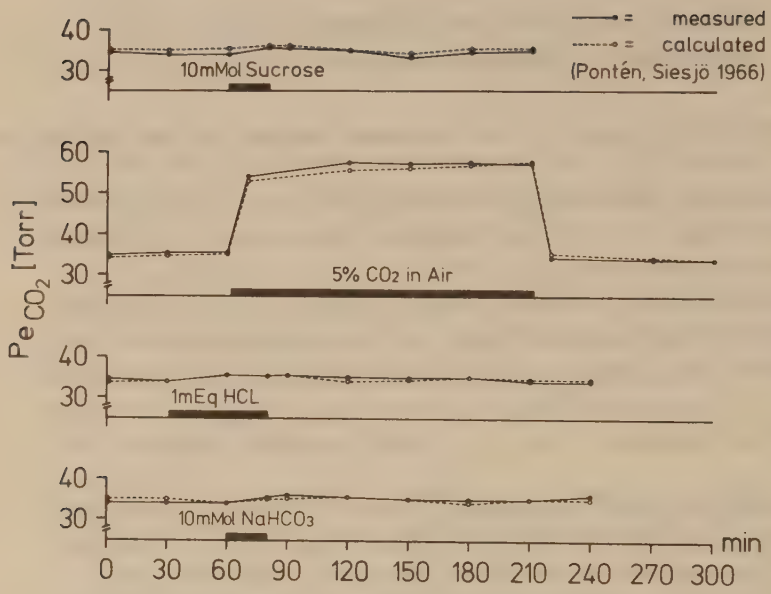


Abbildung 3

Vergleich des gemessenen und nach PONTEN-SIESJÖ (1966) errechneten CO_2-Partialdrucks in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns ($P_{e_{CO_2}}$) bei verschiedenen Störungen des Säure-Basen-Status. Der endexspiratorische CO_2-Partialdruck ($P_{E_{CO_2}}$) wurde entweder auf dem gleichen oder im Fall der CO_2-Einatmung auf einem veränderten höheren Wert konstant gehalten.

Mittelwert aus 6 Versuchen in jeder Gruppe. I.v. Infusion von Sucrose, Hyperkapnie, Infusion von HCl und $NaHCO_3$.

3.2 Säure-Basen-Gleichgewicht des arteriellen Plasma und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B)

Die fortlaufende Registrierung des pH-Wertes der ECF_B gibt Auskunft darüber, in welchem Ausmaß respiratorische oder metabolische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes des arteriellen Plasma bei konstantem $P_{a_{CO_2}}$ sich im ECF_B widerspiegeln, zum anderen erlaubt sie unter Verwendung des errechneten $P_{e_{CO_2}}$ nach der PONTÉN-SIGGJÖ Gleichung die fortlaufende Berechnung der extrazellulären Bikarbonatkonzentration ($[HCO_3^-]_e$). Der Säure-Basen-Status des arteriellen Plasma wurde regelmäßig nach der Astrup-Methode ermittelt.

3.2.1 Einfluß der respiratorischen Azidose im arteriellen Plasma auf die Säure-Basen Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B)

3.2.1.1 Transienten

Abbildung 4 stellt ein Beispiel eines Versuches dar, in dem an der künstlich beatmeten Katze der alveoläre PCO_2 durch Zugabe von 5 % CO_2 in Luft erhöht wurde und der pH-Wert an der Gehirnoberfläche gemessen wurde. Der extrazelluläre pH-Wert nahm etwa bereits 10 Sekunden nach Beginn der CO_2-Inhalation deutlich ab. Die Abnahme verlief zunehmend flacher und strebte schließlich einem Plateau bei 2 Minuten zu. Ungefähr der gleiche Zeitverlauf wurde nach Ende der CO_2-Inhalation beobachtet.

Abbildung 5 zeigt einen ähnlichen Versuch, jedoch mit direkter Messung des PCO_2 an der Gehirnoberfläche. Die erste Veränderung im Signal der CO_2-Elektrode erfolgte etwa 15 Sekunden nach einer Änderung des inspiratorischen PCO_2. Die Änderung des PCO_2 erreichte im Gegensatz zur pH-Registrierung (Abb. 4) ihr Plateau erst nach 10 Minuten. Der extrazelluläre PCO_2 verlief parallel dem end-

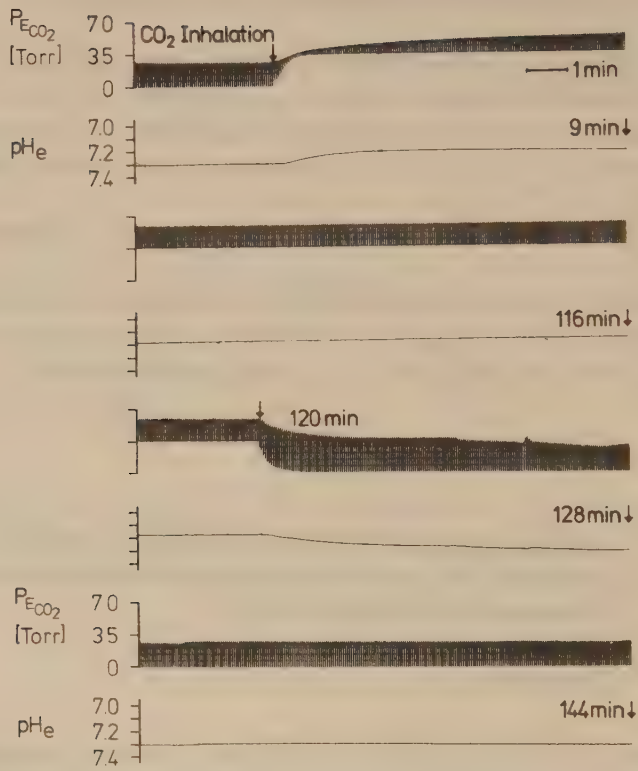


Abbildung 4

Fortlaufende Registrierung des pH an der Gehirnoberfläche und des endexspiratorischen PCO_2 bei einer künstlich beatmeten (Starling-Pumpe) Katze, Einatmung von 5 % CO_2. 4 Ausschnitte aus registrierten Kurven. Bei den Pfeilen Beginn bzw. Ende der CO_2-Einatmung. Die erste Erniedrigung des pH in der ECF_B (pH_e) zeigte sich etwa 10 Sekunden nach Beginn der Inhalation von 5 % CO_2 in Luft. Der pH-Wert ist nach 2 Minuten nahezu konstant, obwohl der endexspiratorische CO_2-Druck weiter zunimmt. Etwa die gleiche zeitliche Verzögerung läßt sich bei Rückkehr zur Normkapnie beobachten. In den 125 Minuten wurde das Hubvolumen der Atempumpe verstellt. Katze 3 kg vom 18. 4. 1974.

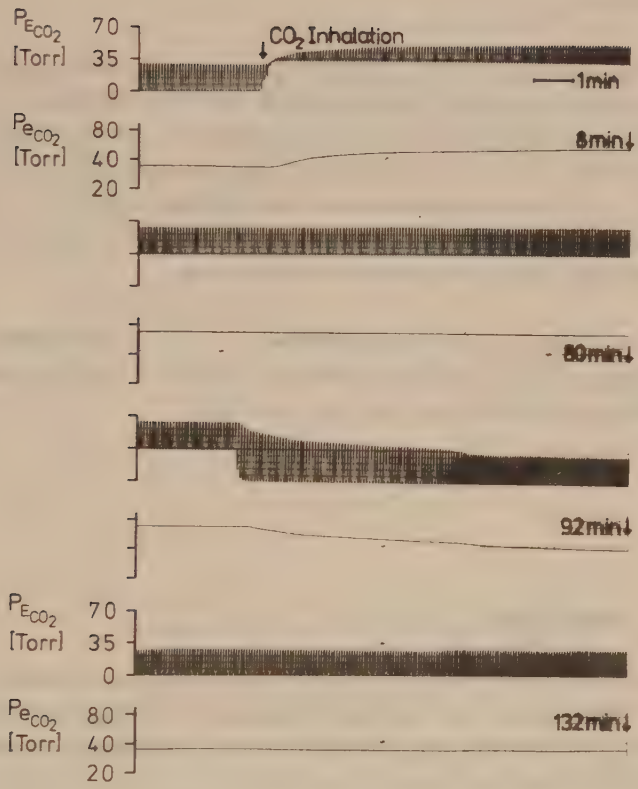


Abbildung 5

Fortlaufende Registrierung des PCO_2 an der Gehirnoberfläche ($P_{e_{CO_2}}$) und des exspiratorischen PCO_2 bei einer künstlich beatmeten Katze, Einatmung von 5 % CO_2. 4 Kurvenausschnitte. Messung von $P_{e_{CO_2}}$ mit CO_2-Elektrode. Die Registrierung vom $P_{e_{CO_2}}$ zeigt einen Anstieg, der etwa 15 Sekunden nach Beginn der CO_2-Einatmung deutlich wird. Ein Teil der Verzögerung ist durch die Trägheit der Elektrode bedingt. In den 75 Minuten wurde die Beatmungsfrequenz leicht verstellt. Katze 2.7 kg vom 24. 4. 1974.

exspiratorischen PCO_2.

Die aus den extrazellulären pH und PCO_2 errechnete Änderung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration wird für 6 Versuche an 6 Katzen in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt, und zwar in der Abbildung 6 für den On-Transienten bei CO_2-Änderung und in der Abbildung 7 für den Off-Transienten. Die Erhöhung bzw. Erniedrigung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration ist bereits 20 Sekunden nach Beginn bzw. Ende der Hyperkapnie deutlich.

Wir schließen daraus, daß bei Hyperkapnie unter den Bedingungen des Versuchs ein CO_2 bedingter schneller Austausch von Bikarbonationen zwischen Gehirnzellen und ECF_B erfolgt.

3.2.1.2 Steady State

Mittelwerte der Säure-Basen Parameter des arteriellen Plasma und ECF_B aus 6 Versuchen sind während Normokapnie und nach Inhalation von 5 % CO_2 in Luft bis zwei Stunden in der Abbildung 8 zusammengefaßt. Eine Erhöhung des arteriellen PCO_2 ($P_{a_{CO_2}}$) um 24 Torr bewirkte einen Abfall des arteriellen Plasma-pH (pH_a) um 0.220 Einheiten ($P = 0.00025$) und einen Anstieg der Plasma-Bikarbonat-Konzentration ($[HCO_3^-]_a$) im arteriellen Blut um 2.95 mMol $\cdot$ l^{-1} ($P = 0.032$) in den ersten 10 Minuten. Diese Änderung im arteriellen Plasma spiegelte sich wie folgt in ECF_B wider: eine Erhöhung des extrazellulären PCO_2 um den gleichen Betrag wie im arteriellen Plasma verursachte eine mittlere Erniedrigung des pH_e-Wertes um 0.132 Einheiten und Erhöhung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration um 3.65 mMol $\cdot$ l^{-1} ($P = 0.0027$).

Die Temperatur der Hirnoberfläche wurde zwischen 36.9 und 37.1°C gehalten. Die Änderung des Blutdruckes war gering. pH_e zeigte keine wesentliche Änderung im Mittel von 6 Versuchen in den ersten 30 Minuten nach dem Hyperkapniebeginn, obwohl im Einzel-

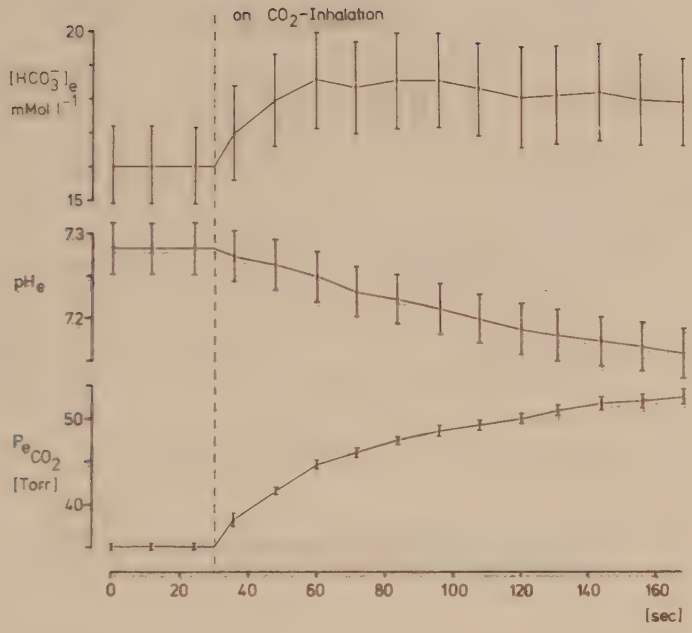


Abbildung 6

Transiente Darstellung von Säure-Basen-Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns nach Beginn einer CO_2-Inhalation. Die höchste Geschwindigkeit der $[HCO_3^-]_e$-Veränderung lag in den ersten 20 Sekunden. Der Anstieg ist bereits nach 30 Sekunden beendet, obwohl pH_e und P_{eCO_2} sich weiter verändern.

Mittelwerte von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

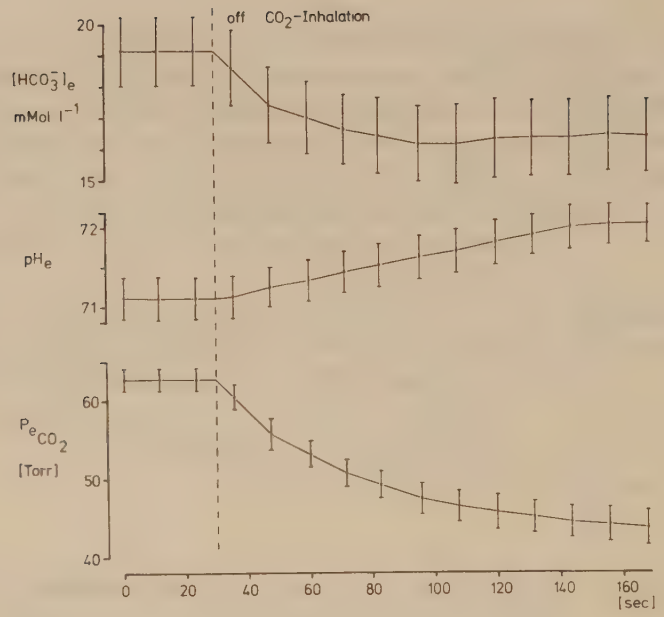


Abbildung 7

Transiente Darstellung von Säure-Basen-Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns nach Ende einer CO_2-Inhalation. Auch in diesem Fall wurde die steilste Änderung der $[HCO_3^-]_e$ in den ersten 20 Sekunden beobachtet (vgl. Abb. 6). Jedoch ist der Endwert erst nach 70 Sekunden erreicht.

Mittelwert von 6 Katzen. Angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

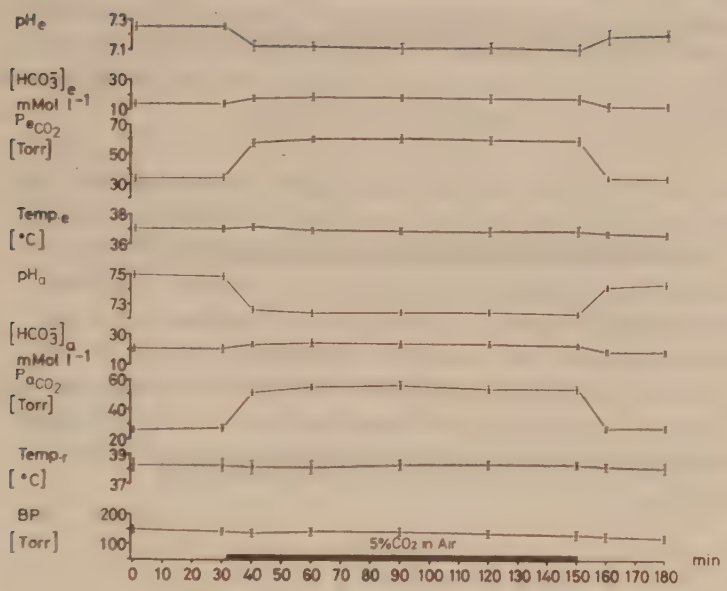


Abbildung 8

Der Einfluß von 5 % CO_2 in der Einatmungsluft auf das Säure-Basen-Gleichgewicht des arteriellen Plasma und der ECF_B. Im Vergleich zu den Veränderungen im arteriellen Plasma war der Abfall des pH_e-Wertes geringer und der Anstieg der $[HCO_3^-]_e$ größer sowohl während der ersten Minuten nach Beginn der Hyperkapnie als auch im weiteren Verlauf. Künstliche Atmung mit Starling-Pumpe, der endexspiratorische PCO_2 wurde konstant gehalten bzw. während CO_2-Einatmung auf einen höheren Wert eingestellt.

Mittelwert von 6 Katzen. Angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

versuch pH-Verschiebungen zur alkalischen Seite um 0.04 bis 0.05 Einheiten bei anhaltender Hyperkapnie zu beobachten waren. Die Erhöhung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration betrug am Ende des Versuchs 5.08 mMol · l^{-1} ($P = 0.0012$). pH_a fiel stärker ab als pH_e infolge der geringeren Erhöhung der Plasma-Bikarbonat-Konzentration um 3.35 mMol · l^{-1} ($P = 0.022$).

In den auf die ersten 30 Minuten folgenden 90 Minuten ließ sich eine Änderung des pH_e um 0.03 Einheiten zur alkalischen Seite bei fortbestehender Hyperkapnie erkennen. Nach dem Übergang von Hyperkapnie zu Normokapnie kehrten die Säure-Basen Parameter der beiden Kompartimente innerhalb von 10 Minuten zu den Ausgangswerten zurück. Ein geringerer Abfall des pH_e-Wertes und ein größerer Anstieg der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration im Vergleich zum arteriellen Plasma deuten auf einen Austausch von Bikarbonationen zwischen Gehirnzellen und ECF_B während Hyperkapnie hin.

3.2.2 Einfluß von metabolischer Alkalose mit nachfolgender Hyperkapnie im arteriellen Plasma auf die Säure-Basen Parameter der ECF_B

3.2.2.1 Transienten

Abbildung 9 zeigt einen Versuch mit Registrierung des pH an der Gehirnoberfläche, in dem 10 mMol $NaHCO_3$-Lösung während 20 Minuten bei konstant gehaltenem $P_{a_{CO_2}}$ intravenös infundiert wurden. Nach einer vorübergehenden Abnahme zeigte sich eine Zunahme des pH_e. Die Abnahme ist durch die Umwandlung von HCO_3^- in CO_2 bedingt und entspricht einer Zunahme von $P_{e_{CO_2}}$, die schnell wieder ausgeregelt wird. Der pH_e-Wert strebt dem Kontrollwert schon vor Ende der Infusionsperiode zu. Er erreicht den Ausgangswert 20 Minuten nach

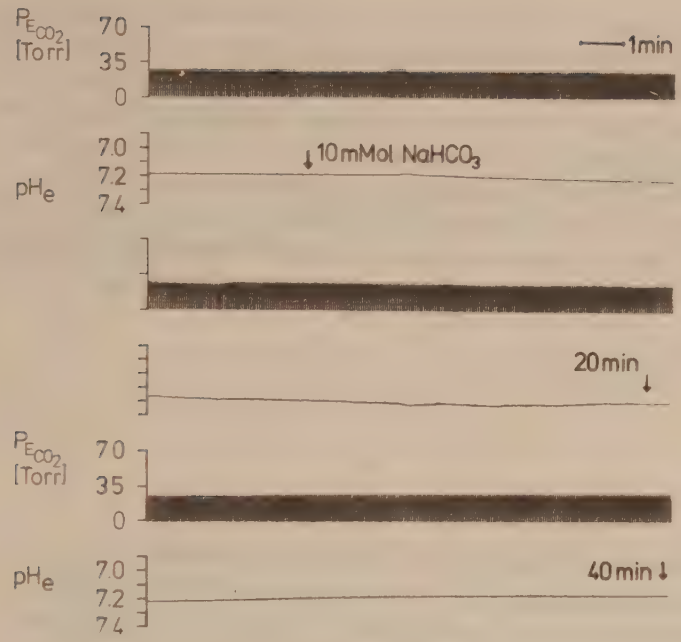


Abbildung 9

Wirkung der Veränderung der arteriellen Plasma Bikarbonat-Konzentration durch i.V. Infusion von 10 mMol $NaHCO_3$ (zwischen den Pfeilen) auf das pH der extrazellulären Flüssigkeit bei konstantem endexspiratorischen PCO_2. Künstliche Atmung mit Starlingpumpe. Der Anstieg des pH-Wertes beginnt nach einem leichten Abfall, der auf die CO_2-Produktion nach der $NaHCO_3$-Infusion zurückzuführen ist. Noch vor Ende der Infusion strebt pH_e schon wieder auf den Ausgangswert zu. Bereits 20 Minuten nach Infusionsende (40 Minuten) hat es den Kontrollwert erreicht und bleibt anschließend konstant. Katze 2.5 kg vom 1. 8. 1973.

der Beendigung der Infusion. Die aus extrazellulärem pH und $P_{e_{CO_2}}$ errechnete Änderung der Bikarbonat-Konzentration wird für 6 Katzen in der Abbildung 10 dargestellt. Die Erhöhung der $|HCO_3^-|_e$ zeigt sich etwa 60 Sekunden nach Beginn der $NaHCO_3$-Infusion. Berücksichtigt man die Verzögerung, die sich aus dem Totraum des Katheters (0.3 ml) der langsamen Infusionsgeschwindigkeit (0.5 ml · min^{-1}) ergibt, so kann man schließen, daß ein schneller Austausch von HCO_3^--Ionen zwischen arteriellem Plasma und ECF_B während metabolischer Alkalose bei konstantem PCO_2 vor sich geht.

3.2.2.2 Steady State

Die Säure-Basen Parameter des arteriellen Plasmasund ECF_B sind während Normokapnie, i.V. Infusion von 10 mMol $NaHCO_3$-Lösung von 20 Minuten Dauer und Inhalation von 5 % CO_2 in Luft während zwei Stunden in der Abbildung 11 und 18 im Mittel von 6 Versuchen an 6 Katzen dargestellt.

Intravenöse Infusion von $NaHCO_3$-Lösung erhöhte die Plasma-Bikarbonat-Konzentration um 13.5 mMol · l^{-1} ($P = 0.0025$) und bewirkte einen entsprechend starken Anstieg des pH_a ($P = 0.005$) bei konstantem $P_{a_{CO_2}}$ in den ersten 20 Minuten. Diese große Änderung der Plasma-Bikarbonat-Konzentration spiegelte sich in einer vorübergehenden Erhöhung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration um nur 2.60 mMol · l^{-1} ($P = 0.02$). Eine entsprechende Verschiebung des pH_e-Wertes zur alkalischen Seite hin wurde beobachtet. Im Mittel von 6 Versuchen kehrten allerdings das extrazelluläre Bikarbonat und pH_e innerhalb 30 Minuten nach Ende der Infusion zum Ausgangswert zurück und blieben dann annähernd konstant. Im Gegensatz dazu ging der Anstieg der Plasma-Bikarbonat-Konzentration in 2 Stunden nach Infusionsende nur um 50 % zurück.

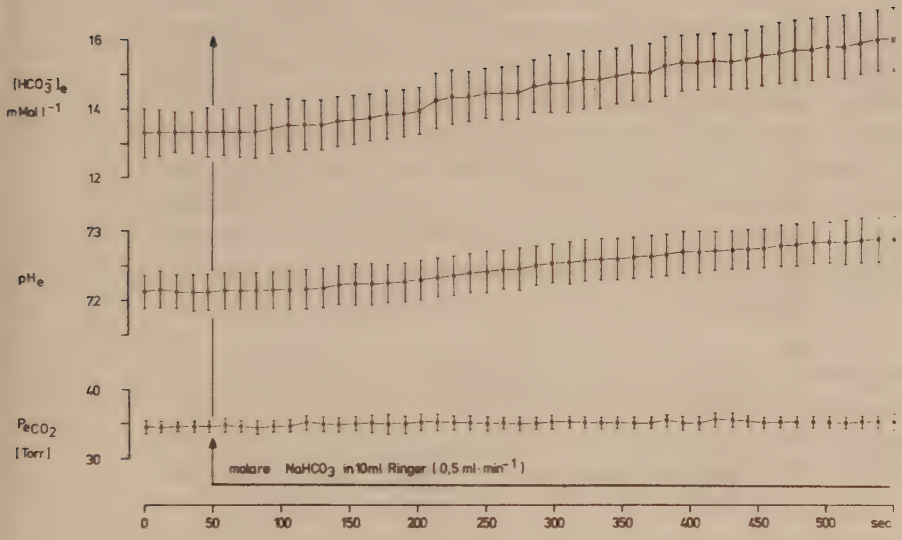


Abbildung 10

Transiente Darstellung von Säure-Basen-Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns nach Beginn einer Infusion von 1 m $NaHCO_3$ in 10 ml Ringer-Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0.5 ml · min^{-1}. $[HCO_3^-]_e$ steigt erst nach etwa 60 Sekunden an. Eine Verzögerung ist bedingt durch das Kathetervolumen (ca. 0.3 ml), ferner wird wegen der langsamen Infusionsgeschwindigkeit der Effekt auf die Säure-Basen-Parameter verspätet sichtbar. Die Zunahme von $[HCO_3^-]_e$ und pH_e entsprechen sich bei konstantem $P_{e_{CO_2}}$.

Mittelwert von 6 Versuchen an 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung.

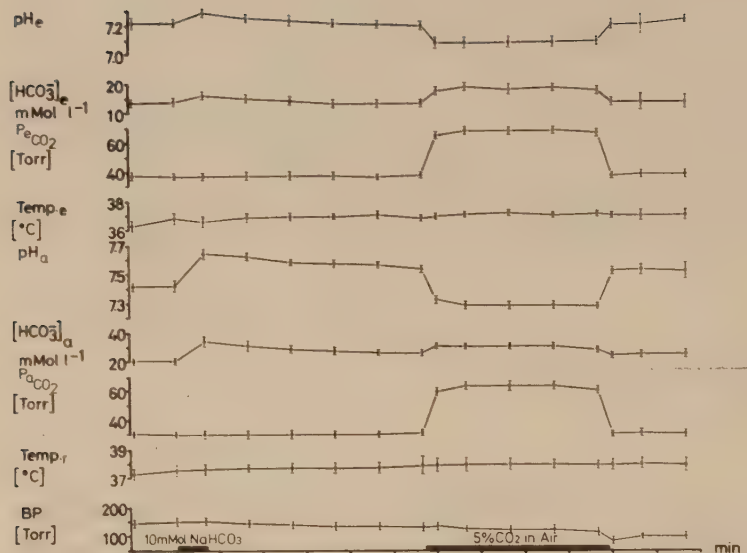


Abbildung 11

Einfluß einer metabolischen Alkalose, bewirkt durch i.v. Infusion von 10 mMol $NaHCO_3$ in 10 ml Ringer-Lösung und einer anschließenden Hyperkapnie auf den Säure-Basen-Status des arteriellen Plasma und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns. Der endexspiratorische CO_2-Druck wurde entweder auf dem gleichen oder während Hyperkapnie auf einem höheren Wert konstant gehalten. Künstliche Beatmung mit Starlingpumpe. 20 % der Bikarbonaterhöhung des arteriellen Plasma nach $NaHCO_3$-Infusion spiegelte sich in der ECF_B wider. Jedoch klingt die Erhöhung von $[HCO_3^-]_e$ vollständig und die von $[HCO_3^-]_a$ unvollständig ab. Die Inhalation von 5 % CO_2 während anhaltender metabolischer Alkalose bewirkte einen größeren Anstieg von $[HCO_3^-]_e$ als von $[HCO_3^-]_a$.

Mittelwerte von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

Nach diesen zwei Stunden wurde in dieser Versuchsreihe bei fortbestehender metabolischer Alkalose im Blut 5 % CO_2 in Luft gegeben, was einen starken Anstieg des PCO_2 in den beiden Kompartimenten um 30 Torr (P = 0.0022) bewirkte. Bei diesem höheren arteriellen PCO_2 wurde beobachtet, daß der Abfall des Plasma-pH (0.185 Einheiten, P = 0.0035) in den ersten 30 Minuten stärker war als der des extrazellulären pH (0.097 Einheiten, P = 0.002). Dies beruhte auf einer geringeren Erhöhung der Plasma-Bikarbonat-Konzentration (3.43 mMol $\cdot$ l^{-1}, P = 0.0024) als der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration (6.68 mMol $\cdot$ l^{-1}, P = 0.0015). Unter normalen Säure-Basen-Verhältnissen (Abb. 8) nimmt das extrazelluläre pH bei Inhalation von 5 % CO_2 in Luft stärker ab.

Die vorübergehende Erhöhung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration während metabolischer Alkalose deutet auf einen Austausch von Bikarbonat-Ionen zwischen arteriellem Plasma und ECF_B hin. In der Hyperkapnie ist die Veränderung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration größer als die der HCO_3^--Konzentration im Blutplasma. Darum ist sie keinesfalls allein durch einen Austausch zwischen Blut und ECF_B zu erklären, so daß ein Austausch zwischen ECF_B und Zellen des Gehirns angenommen werden muß.

3.2.3 Einfluß der metabolischen Azidose im arteriellen Plasma auf den Säure-Basen-Status der ECF_B

3.2.3.1 Transienten

Abbildung 12 zeigt einen Versuch mit Registrierung des pH-Wertes an der Gehirnoberfläche, in dem 1 mEq HCl (4 ml 0.25 n HCl) während 40 Minuten bei konstant gehaltenem endexspiratorischen PCO_2 intravenös infundiert wurde. Infolge der langsamen Infusion und der Pufferung im Blut erkennt man eine Abnahme des extrazellulären pH erst nach einer Minute. Die Abnahme verlief sehr flach und erreicht ein Plateau bei 8 Minuten. Eine maximale Er-

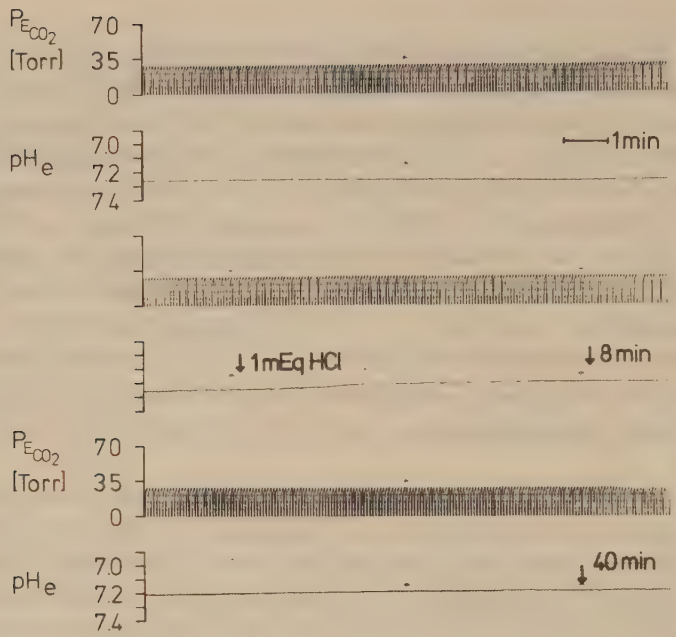


Abbildung 12

Kontinuierliche Registrierung des pH an der Gehirnoberfläche (pH_e) und des exspiratorischen CO_2-Drucks ($P_{E_{CO_2}}$) bei einer künstlich beatmeten Katze während metabolischer Azidose, die durch i.v. Infusion von 1 mEq HCl in 4 ml Ringer-Lösung (zwischen den Pfeilen) hervorgerufen wurde. Die Erniedrigung des pH_e beginnt nach etwa einer Minute aufgrund der sehr langsamen Infusion (0.1 ml/min). Die CO_2-Produktion, die durch HCl-Infusion bedingt wird, wird sofort auf den gewünschten $P_{E_{CO_2}}$ einreguliert mit Hilfe eines Capnostaten, der das Signal des Infrarot-Analysators verwendet um das Hubvolumen der Atempumpe zu steuern. Die Veränderung des pH_e bleibt bestehen im Gegensatz zu pH_e-Kompensation bei metabolischer Alkalose (vgl. Abb. 9). Katze 3.2 kg vom 26. 12. 1974.

niedrigung des pH_e-Wertes um 0.065 wurde vor Ende der Infusion beobachtet. Im Gegensatz zur Infusion von Bikarbonat (Abb. 9) blieb nach HCl-Infusion die Änderung des pH_e-Wertes bei konstant gehaltenem endexspiratorischem PCO_2 erhalten. Die aus dem extrazellulären pH und $P_{e_{CO_2}}$ errechnete Änderung der Bikarbonat-Konzentration wird für 6 Katzen in der Abbildung 13 dargestellt. Die Erniedrigung der $[HCO_3^-]_e$ zeigt sich etwa 108 Sekunden nach Beginn der Infusion von 0.25 nHCl in 4 ml Ringer. Berücksichtigt man die Verzögerung, die sich aus dem Kathetervolumen (ca. 0.3 ml) und der sehr langsamen Infusionsgeschwindigkeit (0.1 ml · min^{-1}) ergibt, so kann man schließen, daß ein schneller Austausch von HCO_3^- zwischen arteriellem Plasma und ECF_B auch während metabolischer Azidose bei konstantem PCO_2 vor sich geht.

3.2.3.2 Steady State

Die Säure-Basen Parameter des arteriellen Plasma und ECF_B sind während Normokapnie und nach i.v. Infusion von 1 mEq HCl-Lösung bis zu 40 Minuten in der Abbildung 14 als Mittelwerte von 6 Versuchen dargestellt. Intravenöse Infusion von Salzsäure erniedrigte die Bikarbonat-Konzentration im arteriellen Plasma um 1.420 mMol · l^{-1} ($P = 0.005$) und pH im arteriellen Plasma um 0.110 Einheiten ($P = 0.0035$) bei konstant gehaltenem arteriellen PCO_2. Kleiner als diese Änderung im arteriellen Plasma war die der Bikarbonat-Konzentration der ECF_B von 0.95 mMol · l^{-1} ($P = 0.035$) und von pH_e von 0.052 ($P = 0.05$) in den ersten 30 Minuten nach Infusionsbeginn, d.h. vor Ende der Infusion. Danach blieben die extrazelluläre Bikarbonat-Konzentration und das pH bis zweieinhalb Stunden nach Infusionsbeginn fast unverändert erhalten. Andererseits wurde aber eine langsame Verschiebung des Säure-Basen-Status des arteriellen Plasma in Richtung einer Normalisierung beobachtet.

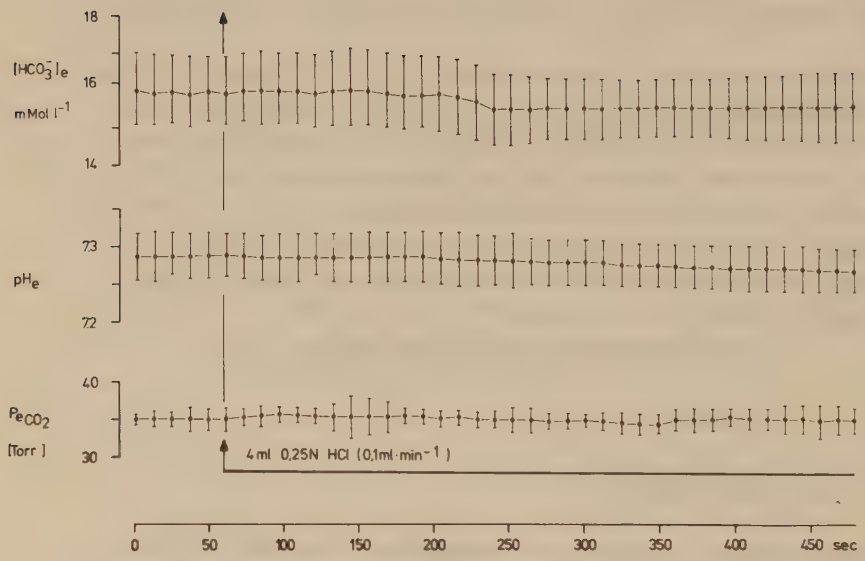


Abbildung 13

Transiente Darstellung von Säure-Basen-Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns nach Beginn einer Infusion von 4 ml 0.25 N HCl mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0.1 ml · min^{-1}. $[HCO_3^-]_e$ nimmt erst nach etwa 108 Sekunden ab. Eine Verzögerung ist bedingt durch den Totraum des Katheters (ca. 0.3 ml), ferner wird wegen der sehr langsamen Infusionsgeschwindigkeit der Effekt auf die Säure-Basen-Parameter verspätet sichtbar. Die Abnahme von $[HCO_3^-]_e$ und pH_e entsprechen sich bei konstantem $P_{e_{CO_2}}$.

Mittelwert von 6 Versuchen, angegeben ist die Standardabweichung.

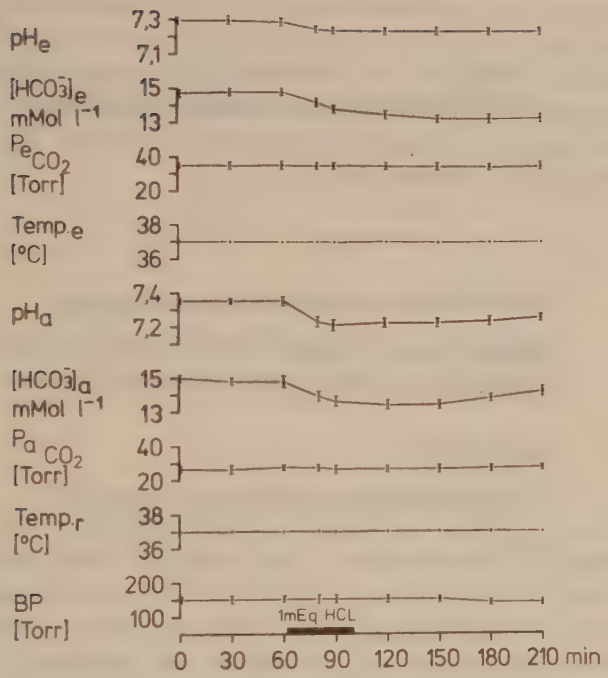


Abbildung 14

Säure-Basen-Status des arteriellen Plasma und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns während metabolischer Azidose, die durch i.v. Infusion von 1 mEq HCl bei konstantem endexspiratorischem PCO_2 hervorgerufen wurde. Die Erniedrigung der Bikarbonat-Konzentration in der ECF_B ist größer als die im arteriellen Plasma. Die pH_e-Änderung bleibt bestehen, während sich im Plasma kompensatorische Tendenzen bemerkbar machen.

Mittelwert von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

Diese Versuche zeigen also einen Verlust von Bikarbonat-Ionen von der ECF_B und eine entsprechende Erniedrigung des pH_e-Wertes nach Infusion, die dann lange erhalten blieben. Es kann daraus geschlossen werden, daß die nicht-respiratorischen Mechanismen der Regelung des Säure-Basen-Status in der ECF_B während metabolischer Azidose bei konstant gehaltenem arteriellen PCO_2 langsam und wenig leistungsfähig sind.

3.2.4 Einfluß der respiratorischen Alkalose im arteriellen Plasma auf die Säure-Basen Parameter der ECF_B

3.2.4.1 Transienten

Abbildung 15 stellt ein Beispiel eines Versuchs dar, in dem an der künstlich beatmeten Katze eine Hypokapnie durch Senkung des alveolären PCO_2 von 35 auf 21 Torr erzielt wurde und der pH-Wert an der Gehirnoberfläche gemessen wurde. Der extrazelluläre pH-Wert nahm nach weniger als 10 Sekunden nach Beginn der Hyperkapnie zu. Die Zunahme verlief flacher und erreichte 3 Minuten nach Hypokapniebeginn ein Maximum von 0.10 pH-Einheiten. Danach strebte pH_e wieder dem Ausgangswert zu und erreichte ihn nahezu innerhalb von 40 Minuten. Trotz Fortdauer der Hypokapnie blieb pH_e konstant. Die aus dem extrazellulären pH und PCO_2 errechnete Änderung der Bikarbonat-Konzentration wird für 6 Katzen in der Abbildung 16 dargestellt. Die Erniedrigung der $[HCO_3^-]_e$ ist bereits 15 Sekunden nach Beginn der Hypokapnie deutlich.

Wir schließen daraus, daß bei Hypokapnie unter Bedingungen des Versuchs ein CO_2-bedingter schneller Austausch von HCO_3^- zwischen Zellen des ZNS und ECF_B erfolgt.

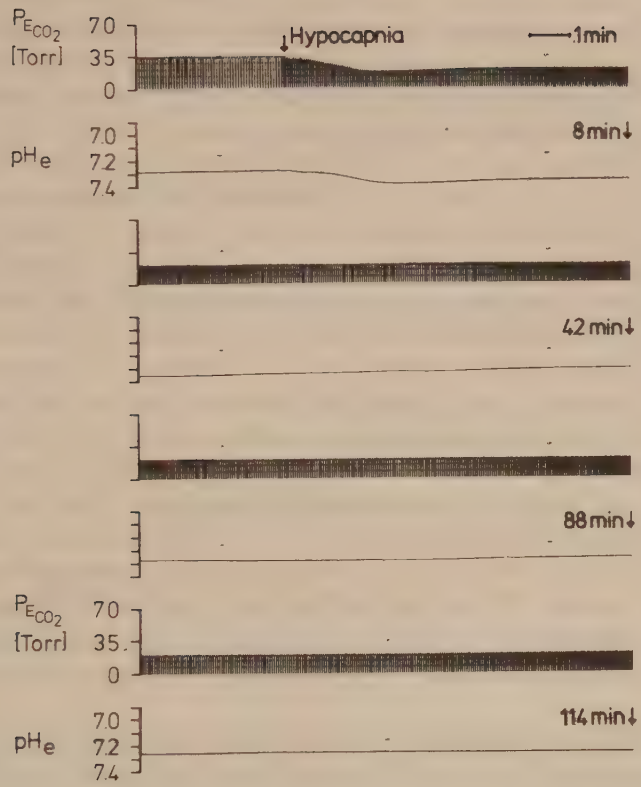


Abbildung 15

Fortlaufende Registrierung des pH_e und des endexspiratorischen PCO_2 bei einer künstlich beatmeten Katze während Hypokapnie, die durch Erhöhung der Frequenz der Atempumpe erzeugt wurde. Der endexspiratorische CO_2-Druck wurde in der Kontrollperiode auf 35 Torr und während der Hypokapnie auf 21 Torr reguliert. Die pH_e-Erhöhung beginnt früher als 10 Sekunden nach Beginn der Hyperventilation. Der pH-Wert erhöht sich um 0.1 Einheiten innerhalb von 3 Minuten, danach strebt er zum Ausgangswert zurück, den er nach 40 Minuten erreicht und beibehält. Katze 2.7 kg vom 28. 2. 1975.

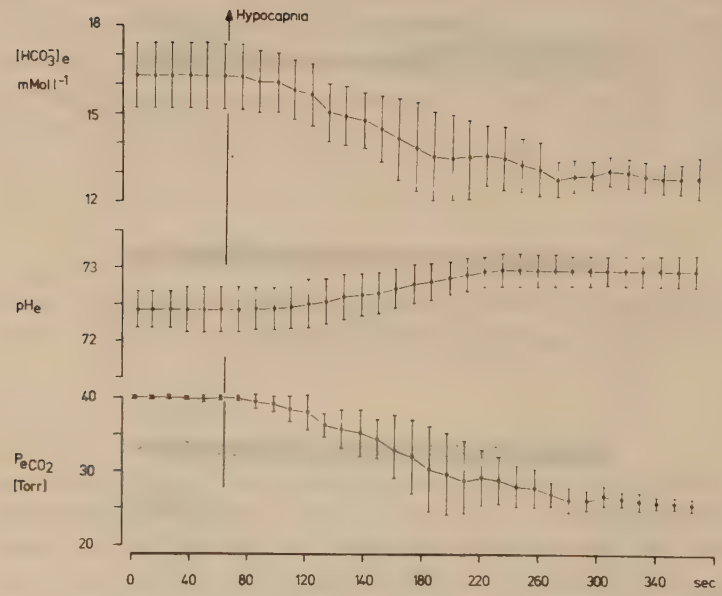


Abbildung 16

Transiente Darstellung von Säure-Basen-Parameter der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns nach Beginn einer Hypokapnie. Die erste Veränderung der $[HCO_3^-]_e$ wird nach 15 Sekunden sichtbar. Der Anstieg des pH_e ist bereits nach 3 Minuten beendet, obwohl $P_{e_{CO_2}}$ weiter abnimmt. Die Änderung und der Verlauf von $[HCO_3^-]_e$ und $P_{e_{CO_2}}$ laufen parallel.

Mittelwert von 6 Versuchen an 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung.

3.2.4.2 Steady State

Die Säure-Basen Parameter des arteriellen Plasma und ECF_B sind während Normokapnie und nach Beginn der Hypokapnie bis 2 Stunden in der Abbildung 17 und 18 (oben) im Mittel von 6 Versuchen an 6 Katzen gezeigt. Eine Erniedrigung des arteriellen PCO_2 von 14 Torr ($P = 0.0012$) bewirkte eine Zunahme des pH-Wertes des arteriellen Plasma um 0.133 Einheiten ($P = 0.008$) und eine Abnahme der Plasma-Bikarbonat-Konzentration um 2.20 mMol $\cdot$ l^{-1} ($P = 0.035$) in den ersten 10 Minuten. Ein Abfall des extrazellulären PCO_2 um den gleichen Betrag wie im arteriellen Plasma rief eine mittlere Erhöhung des extrazellulären pH-Wertes um nur 0.062 Einheiten ($P = 0.044$) und einen Abfall der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration um 3.25 mMol $\cdot$ l^{-1} ($P = 0.0025$) hervor, der deutlich größer war als der im arteriellen Plasma. Eine maximale Erniedrigung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration von 4.12 mMol $\cdot$ l^{-1} ($P = 0.0015$) wurde in den ersten 60 Minuten nach dem Beginn der Hypokapnie beobachtet. Im Mittel von 6 Versuchen normalisierte sich der extrazelluläre pH-Wert innerhalb von 60 Minuten nach Hypokapniebeginn und blieb danach konstant. Im Gegensatz zur ECF_B blieb der größere Teil der Änderung des arteriellen pH und der arteriellen Bikarbonat-Konzentration bei erniedrigtem konstant gehaltenem $P_{a_{CO_2}}$ bestehen. Ein geringerer Anstieg des extrazellulären pH und ein größerer Abfall der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration im Vergleich zum arteriellen Plasma deutet auf einen Austausch von Bikarbonationen zwischen Gehirnzellen und ECF_B unter Hypokapnie hin.

3.3 Messung der Lactat-Konzentration und der relativen Gehirndurchblutung während Hyperkapnie, Hypokapnie, metabolischer Alkalose und Azidose

Lactat- und Gehirndurchblutungs-Messungen wurden durchgeführt, um den Einfluß dieser Größen auf den pH_e-Wert zu ermitteln. Die

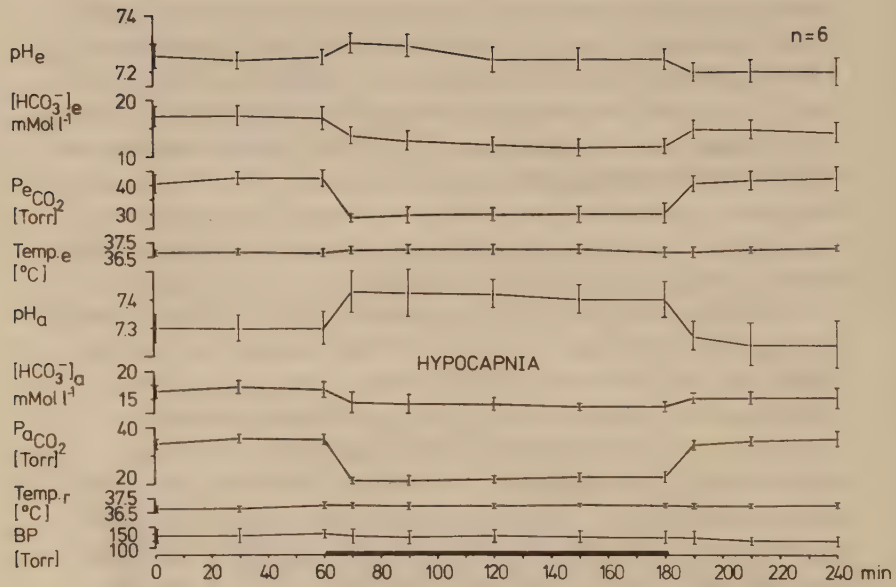


Abbildung 17

Einfluß von Hypokapnie durch Erniedrigung des endexspiratorischen PCO_2 von 35 auf 21 Torr (durch Capnostat reguliert) auf das Säure-Basen-Gleichgewicht des arteriellen Plasmas und der ECF_B. Im Vergleich zum Anstieg des pH im arteriellen Plasma wurde ein geringerer Anstieg des pH-Wertes und größere Erniedrigung der $[HCO_3^-]_e$ in den ersten Minuten nach Beginn der Hypokapnie beobachtet. Der pH_e-Wert wurde innerhalb einer Stunde vollständig kompensiert.

Mittelwerte von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

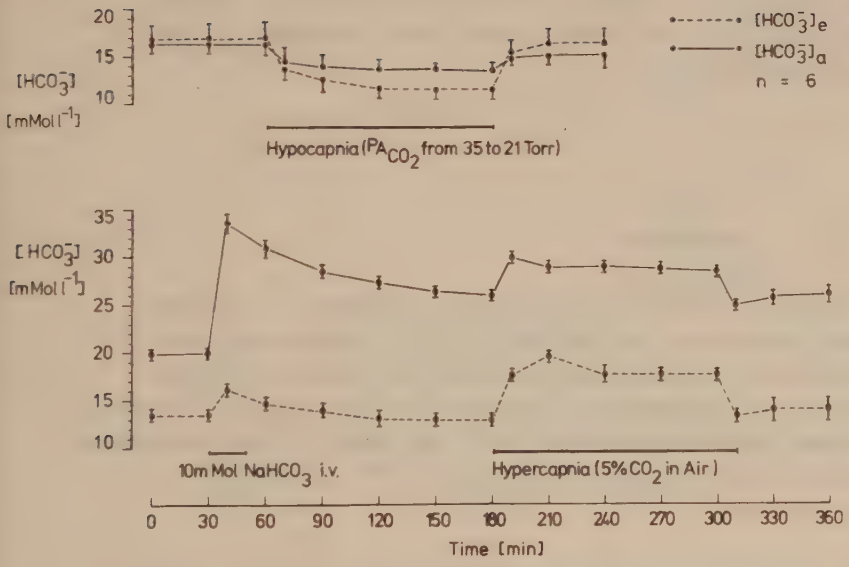


Abbildung 18

Bikarbonat-Konzentration des arteriellen Plasma (durchgezogene Linie) und der ECF_B (gestrichelte Linie) bei Hypokapnie (vgl. Abb. 17), metabolischer Alkalose und Hyperkapnie (vgl. Abb. 11). Um die Änderung der Bikarbonat-Konzentration deutlich zu machen ist die Skala empfindlicher als in Abb. 11 und 17 gewählt. Die Versuche der oberen und der unteren Kurven sind an verschiedenen Kollektiven (je 6) von Katzen durchgeführt.

Messung der Lactatkonzentration erfolgte im hirnvenösen Blut aus dem Sinus sagittalis superior $[Lac^-_{ss}]$ und im arteriellen Plasma $[Lac^-_a]$. Die relative Gehirndurchblutung ($\dot{Q}/\dot{Q}_o$) wurde aus der arterio-venösen O_2-Differenz (A. femoralis - Sinus sagittalis superior) unter Annahme eines konstanten O_2-Verbrauches bestimmt.

3.3.1 Hyperkapnie

Abbildung 19 stellt die Befunde aus 6 Versuchen an 6 Katzen unter Normokapnie und Hyperkapnie dar. Es zeigte sich eine geringe Erniedrigung sowohl der $[Lac^-_{ss}]$ als auch der $[Lac^-_a]$ in den ersten 10 Minuten nach Beginn einer CO_2-Inhalation bei konstantem erhöhten arteriellen PCO_2. pH_a und pH_e weisen eine bessere Korrelation mit $[Lac^-_{ss}]$ ($r = 0.86$, $P = 0.001$) als $[Lac^-_a]$ ($r = 0.57$, $P = 0.05$) auf.

Eine Zunahme der relativen Gehirndurchblutung um 30 % wurde in den ersten 10 Minuten beobachtet. Die Gehirndurchblutung korrelierte sowohl mit dem pH_e ($r = 0.835$, $P = 0.001$) als auch mit dem pH_a ($r = 0.830$, $P = 0.001$) während Normokapnie und Hyperkapnie.

Setzt man voraus, daß die Änderungen der Lactatkonzentration im Sinus sagittalis ähnlichen Änderungen in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns entsprechen, so kann geschlossen werden, daß die Änderung der extrazellulären Lactat-Konzentration bei der Stabilisierung des extrazellulären pH-Wertes während respiratorischer Azidose nur eine geringe Rolle spielt. Die Erhöhung der Gehirndurchblutung kann als zusätzlicher Beitrag an der pH_e-Stabilisierung angesehen werden.

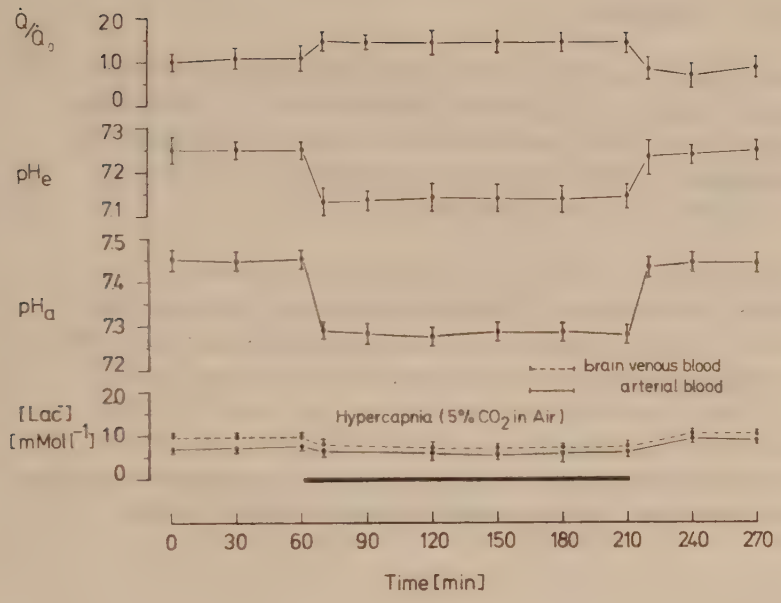


Abbildung 19

Einfluß von Hyperkapnie durch Einatmung von 5 % CO_2 in Luft auf pH_e und pH_a, zusätzlich Messungen der Lactatkonzentrationen im arteriellen Blut und im Blut des Sinus sagittalis superior und der relativen Gehirndurchblutung ($\dot{Q}/\dot{Q}_o$). Geringe Erniedrigung der $[Lac^-_a]$ und $[Lac^-_{ss}]$. $\dot{Q}/\dot{Q}_o$ nimmt um 30 % zu. Künstliche Atmung durch Starlingpumpe, Einstellung des endexspiratorischen PCO_2 in der Kontrollperiode auf 28 Torr, während Hyperkapnie auf 56 Torr.

Mittelwert von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.3.2 Hypokapnie

Abbildung 20 zeigt Mittelwerte von 6 Versuchen an 6 Katzen während Normo- und Hypokapnie. Eine Zunahme der Lactatkonzentration im arteriellen Plasma war 10 Minuten nach Beginn der Hypokapnie zu beobachten. Sie war nur schwach mit dem pH_a ($r = 0.065$, $P = 0.05$) korreliert.

Eine Abnahme der relativen Gehirndurchblutung wurde in den ersten 10 Minuten nach Beginn der Hypokapnie beobachtet und verlief parallel dem pH_e. Sie näherte sich bei Fortdauer der Hypokapnie wieder dem Ausgangswert. Sie war sowohl mit pH_a ($r = 0.86$, $P = 0.001$) als auch mit pH_e ($r = 0.72$, $P = 0.02$) korreliert. Die Erniedrigung der Gehirndurchblutung unter respiratorischer Alkalose kann als zusätzlicher kompensatorischer Mechanismus bei der pH_e-Stabilisierung betrachtet werden.

3.3.3 metabolische Alkalose

Abbildung 21 zeigt analog die Befunde von 6 Versuchen an 6 Katzen während metabolischer Alkalose. Es wurden 10 mMol $NaHCO_3$-Lösung während 20 Minuten durch die Vena femoralis infundiert. Der arterielle PCO_2 wurde konstant gehalten. Eine Zunahme des Lactats in den beiden Kompartimenten (hirnvenöses und arterielles Blut) wurde am Ende der Infusion festgestellt. Die Konzentrationen stiegen während der folgenden 40 Minuten weiter an. Die geringe vorübergehende Abnahme der relativen Gehirndurchblutung war nicht signifikant.

Auch diese Experimente weisen auf eine Rolle der Lactaterhöhung bei der Normalisierung des pH_e-Wertes während metabolischer Alkalose hin.

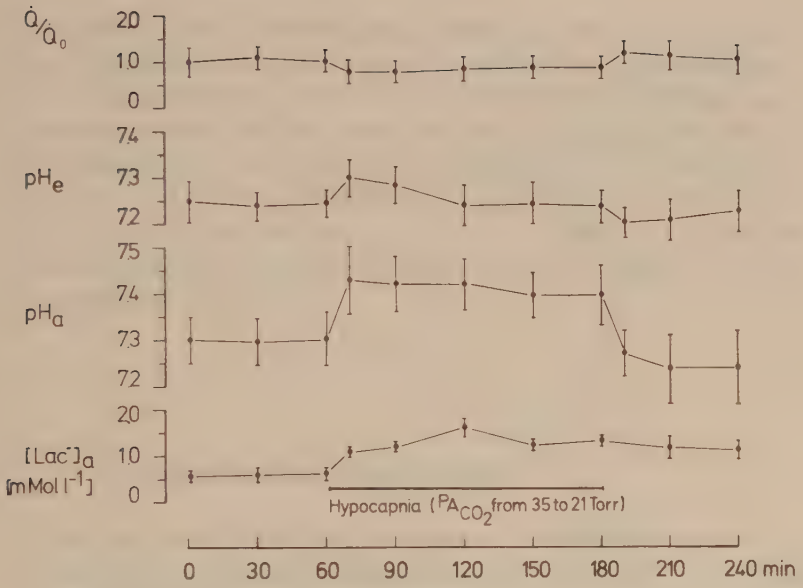


Abbildung 20

Einfluß von Hypokapnie durch Erniedrigung der endexspiratorischen PCO_2 von 35 auf 21 Torr (Capnostat) auf pH_e und pH_a. Zusätzliche Messungen der Lactatkonzentration im arteriellen Blut und der relativen Gehirndurchblutung. Es wurde eine Abnahme der $\dot{Q}/\dot{Q}_o$ und Zunahme der $[Lac^-_a]$ beobachtet. Die Gehirndurchblutung und pH_e nähern sich bei Fortdauer der Hypokapnie wieder dem Ausgangswert, die Verschiebung von pH_a nach alkalischer Seite ist dagegen auch am Ende der Hypokapnie noch beträchtlich. Bemerkenswert ist die Übereinstimmung im Zeitgang von pH_e und $\dot{Q}/\dot{Q}_o$.

Mittelwert von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

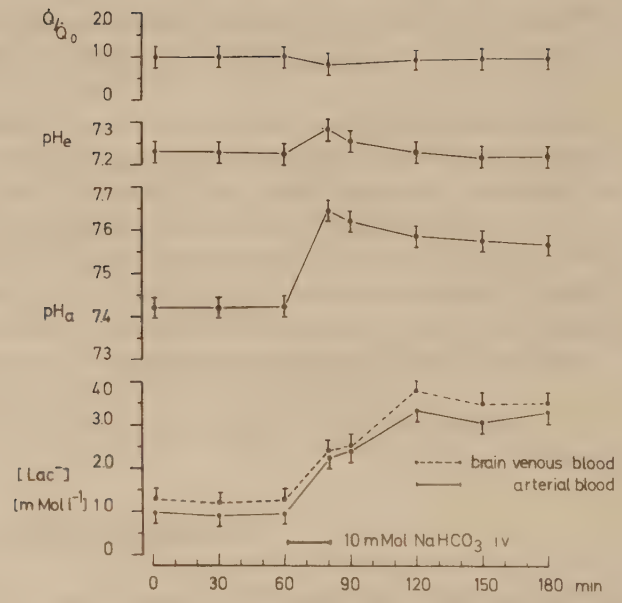


Abbildung 21

Einfluß der i.v. Infusion von $NaHCO_3$ auf pH_e, pH_a, die relative Gehirndurchblutung und die Lactatkonzentration im arteriellen Blut und im Blut des Sinus sagittalis superior. Erhöhung der Lactatkonzentration wurde in beiden Kompartimenten beobachtet. Der Abfall der $\dot{Q}/\dot{Q}_0$ ist nicht signifikant. pH_e nähert sich 40 Minuten nach der Infusion wieder dem Ausgangswert. Zu dieser Zeit ist die Abweichung von pH_a noch beträchtlich. Künstliche Atmung durch Starlingpumpe. Der endexspiratorische PCO_2 wurde auf 28 Torr konstant gehalten.

Mittelwerte von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.3.4 metabolische Azidose

Abbildung 22 zeigt Befunde von 6 Katzen, mit Messung von pH_a, pH_e und der relativen Gehirndurchblutung während metabolischer Azidose. Es wurde 1 mEq HCl bis zu 40 Minuten bei konstant gehaltenem arteriellem PCO_2 durch die Vena femoralis infundiert. Eine Zunahme der relativen Gehirndurchblutung um 25 % wurde in den ersten 30 Minuten beobachtet. Sie war sowohl mit pH_e ($r = 0.91$, $P = 0.001$) als auch mit pH_a ($r = 0.97$, $P = 0.001$) korreliert. Die Änderung des pH_e sowie der Gehirndurchblutung blieb bis zum Ende des Versuches erhalten.

3.4 Messung der Chlorid-Konzentration

Um den Mechanismus des HCO_3^--Austausches zwischen arteriellem Plasma/ECF_B und Gehirnzellen aufzuklären, wurden $[Cl^-]$ - Messungen an der Gehirnoberfläche durchgeführt.

3.4.1 Fortlaufende Cl^- - Messung an der Gehirnoberfläche während Hyperkapnie

Abbildung 23 stellt ein Beispiel eines Versuches dar, in dem an der künstlich beatmeten Katze der alveoläre PCO_2 durch einmalige Zugabe von 30 % CO_2 für 2 Atemzüge und anschließendem Umschalten auf 5 % CO_2 in Luft erhöht wurde. Dieses Verfahren wurde gewählt, um eine angenähert rechteckige Änderung von $P_{E_{CO_2}}$ zu erhalten. Die Chlorid-Konzentration wurde mittels einer ausbalancierten Cl^- - Elektrode an der Gehirnoberfläche gemessen.

Die extrazelluläre Chlorid-Konzentration nahm etwa 10 Sekunden nach Beginn der CO_2-Inhalation ab. Jedoch ist der Abfall flacher

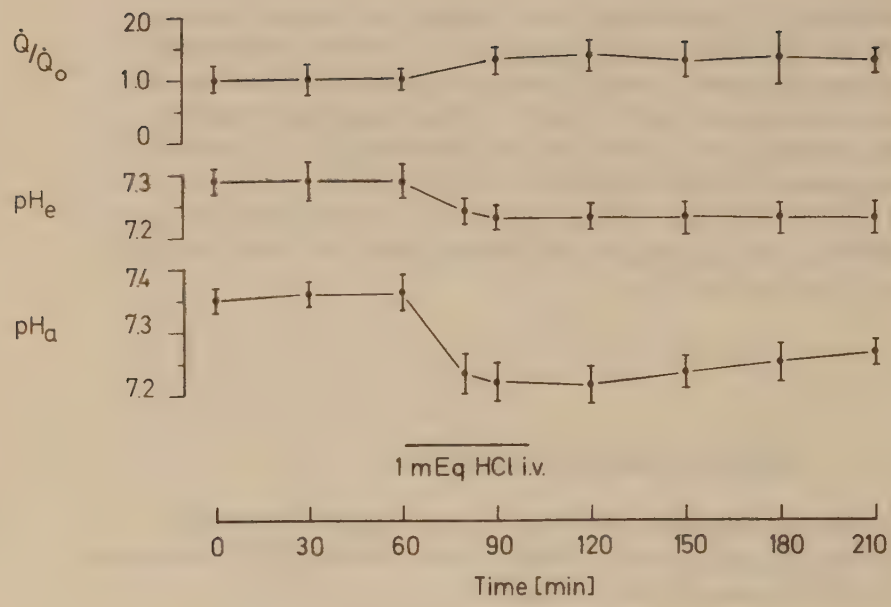


Abbildung 22

Einfluß der Infusion von 1 mEq HCl auf pH_e, pH_a und die relative Gehirndurchblutung. Deutliche Erhöhung der Gehirndurchblutung während und nach der Infusion. Die Verschiebung von pH_e bleibt bestehen, die von pH_a hat rückläufige Tendenz. Der endexspiratorische PCO_2 wurde durch Capnostat auf 28 Torr gehalten.

Mittelwerte von 6 Katzen, angegeben ist die Standardabweichung des Mittelwertes.

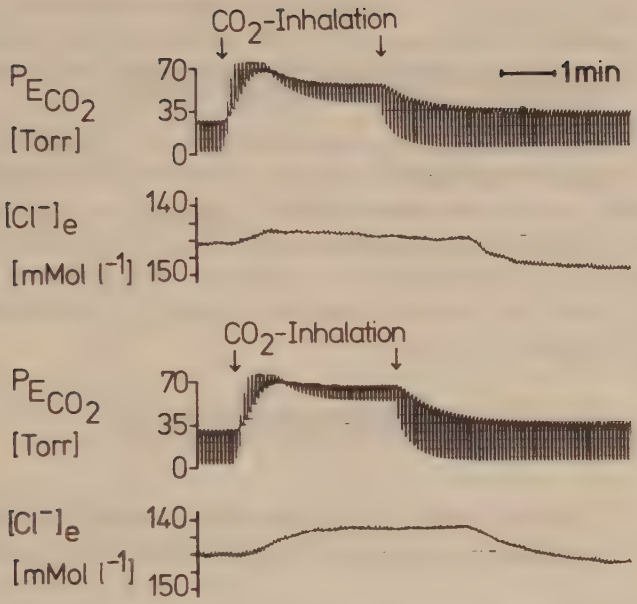


Abbildung 23

2 Registrierungen der Chloridkonzentration an der Gehirnoberfläche und des exspiratorischen PCO_2 bei einer künstlich beatmeten Katze. CO_2 wurde in abfallender Konzentration eingeatmet. Die erste Erniedrigung der $[Cl^-]_e$ zeigt sich etwa 12 Sekunden nach Beginn einer CO_2-Inhalation. Nach Beendigung der CO_2-Einatmung tritt die Zunahme der $[Cl^-]_e$ erst nach einer Zeitverzögerung von 70 bis 80 Sekunden auf. Katze 2.5 kg vom 17. 7. 1975

und hält länger an. Er erreicht schließlich ein Plateau nach 72 Sekunden. Die extrazelluläre Cl^- - Konzentration stieg erst 70 - 80 Sekunden nach Ende der CO_2-Inhalation wieder an.

Im vorläufigen Experiment kann zum ersten Mal gezeigt werden, daß während Hyperkapnie die extrazelluläre Chlorid-Konzentration abnimmt und während anschließender Normokapnie wieder zunimmt. Diese Experimente unterstützen unsere Hypothese, daß während Hyperkapnie die Gliazellen Cl^- von der ECF_B aufnehmen und HCO_3^- an die ECF_B abgeben. Umgekehrt scheint der Sachverhalt bei Hypokapnie zu sein.

3.4.2 Fortlaufende Cl^- - Messung an der Gehirnoberfläche während i.v. Infusion von NaCl- und Glukose-Lösungen

Das Ziel dieser Versuche war zu prüfen, ob die Bluthirnschranke für Cl^- - Ionen gut permeabel ist oder nicht. Das erscheint wichtig für das Verständnis des Mechanismus des HCO_3^--Austausches zwischen arteriellem Plasma und ECF_B.

Abbildung 24 zeigt einen Versuch, in dem 3 ml 9 % NaCl (Infusionsperiode etwa 15 Sekunden) und 3 ml 60 % Glukoselösung (Infusionsperiode 40 Sekunden) durch die Vena femoralis infundiert wurden und $[Cl^-]$ an der Gehirnoberfläche gemessen wurde.

NaCl-Infusion bewirkte einen sofortigen Anstieg der extrazellulären Cl^--Konzentration. Die Änderung blieb nach der Infusion erhalten. Um zu prüfen, ob der Cl^- - Austausch auf Osmose beruhe, wurden 3 ml 60 % Glukoselösung infundiert. Erst nach ca. 80 Sekunden beginnt eine mäßige und mit der Wirkung der NaCl Infusion nicht vergleichbare Steigerung von $[Cl^-]$. Eine vorübergehende initiale Abnahme der $[Cl^-]$ kann mit der Verdünnung der Chloridkonzentration im Blut oder mit der leichten Erhöhung von $P_{A_{CO_2}}$ zusammenhängen.

Es kann aus diesem Versuch geschlossen werden, daß die Bluthirnschranke für Cl^- - Ionen gut durchlässig ist. I.v. Infusion von

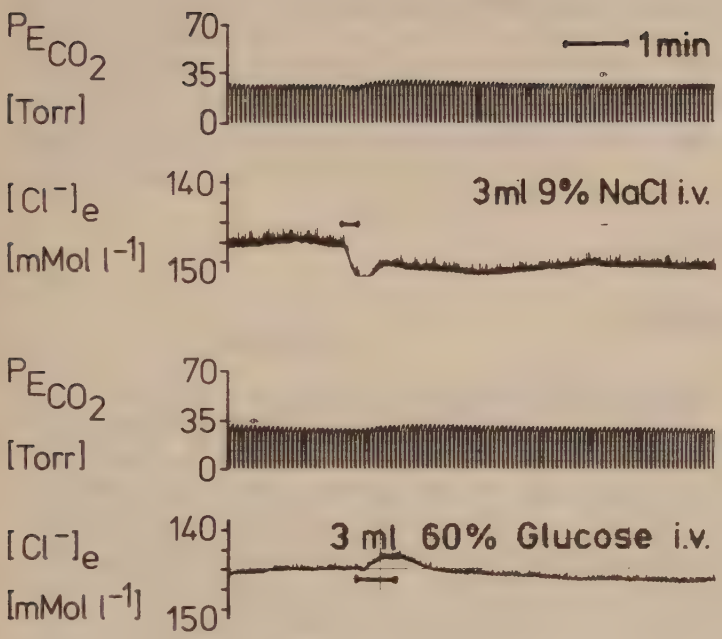


Abbildung 24

Registrierung der Chloridkonzentration an der Gehirnoberfläche und des exspiratorischen PCO_2 bei einer künstlich beatmeten Katze. I.v. Infusion von 9%-iger NaCl-Lösung (oben) bewirkte einen sofortigen Anstieg der $[Cl^-]_e$, während sich bei einer Infusion von 60%-iger Glukose (unten) nur eine geringe und nicht vergleichbare Erhöhung nach vorübergehender Erniedrigung zeigte. Katze 2.5 kg vom 17. 7. 1975.

Glukose zeigte, daß der Cl^- - Austausch bei Gabe von NaCl-Lösung nicht auf die Osmose zurückgeführt werden kann.

4. Diskussion

4.1 Fehlerquellen

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde für die fortlaufende Messung des pH im ECF_B eine ausbalancierte pH-Einstabmeßkette verwendet. Die Elektrode mißt den Hirnoberflächen-pH, der sehr wahrscheinlich mit dem extrazellulären pH des Gehirngewebes übereinstimmt, da für die den pH bestimmenden Bestandteile der extrazellulären Flüssigkeit (HCO_3^-, CO_2) keine Diffusionsbehinderung zwischen Liquorraum und extrazellulärem Raum anzunehmen ist (nach PAPPENHEIMER 1967). Zunächst soll erörtert werden, wie exakt die Angaben über die pH-Messung an der Gehirnoberfläche sein können. Insbesondere CO_2-Verlust, K^+-Ionenaustritt aus dem Diaphragma des Bezugselements der pH-Einstabmeßkette, Einfluß des von der Elektrode auf die Gehirnoberfläche ausgeübten Drucks und Entstehung einer akuten Hirnschwellung könnten den gemessenen pH verändern.

4.1.1 CO_2 - Verlust

Es wurde angenommen, daß in den vorliegenden Versuchen die die Hirnoberfläche bedeckende Flüssigkeitsschicht von ungefähr 1 cm Dicke den CO_2-Verlust unmittelbar über der Meßfläche soweit verhindert, daß die pH Änderung durch CO_2-Verlust vernachlässigt werden kann. Maßnahmen, den CO_2-Verlust durch Abdecken eines

Operationsgebietes auf der ventralen Seite der Medulla oblongata mit einer PVC-Folie zu beseitigen (BERNDT et al. 1971), brachten keine Veränderung der Atmung. Da die Atmung vom pH an dieser Stelle abhängig ist, bedeutet das, daß die pH-Änderungen durch CO_2-Verlust minimal waren. Darum kann angenommen werden, daß der gemessene pH Wert auch bei der vorliegenden Untersuchung nicht entscheidend durch CO_2-Verlust verändert ist.

4.1.2 K^+ - Ionenaustritt

Das Bezugselement der pH-Einstabmeßkette wird mit einer Lösung von 3 m KCl gefüllt. CSF enthält eine Kaliumionenkonzentration von etwa 3 mMol $\cdot$ l^{-1} (KATZMANN et al. 1972). Es muß diskutiert werden, ob ein Austritt von Kaliumionen aus dem Diaphragma aufgrund des Konzentrationsunterschiedes zwischen Bezugselement und CSF vor sich geht und ob die Gehirnoberfläche dadurch geschädigt wird. Wurde die Füllung der Elektrode mit KCl durch NaCl- oder Ringer-Lösung ersetzt, zeigte die Elektrode geringere Stabilität, da NaCl- oder Ringer-Lösung nicht die das Potential stabilisierende Rolle von KCl als Salzbrücke übernehmen kann. Die Ursache liegt in der unterschiedlichen Beweglichkeit des hydratisierten Na^+- bzw. Cl^--Ions. BETZ kontrollierte einen möglichen K^+-Austritt aus der pH-Einstabmeßkette in den künstlichen Liquor mit Hilfe einer K^+-empfindlichen Elektrode und fand über Tage keine K^+-Konzentrationsänderung. Da der gleiche Elektrodentyp verwendet wurde, kann diese Beobachtung auf die vorliegenden Versuche übertragen werden.

4.1.3 Veränderung des Auflagedruckes der Elektroden

Ausübung zu hohen Druckes an der Gehirnoberfläche durch die Elektrode könnte die erhöhte Durchblutung stören und dadurch den

pH-Wert verfälschen. Nur wenn die Elektrode minimalen Druck auf die Gehirnoberfläche ausübt, zeigen sich atemsynchrone Schwankungen des pH. Mit Hilfe dieses Indizes kann man den ausgeübten Druck durch Ausbalancierung des Gegengewichtes an der Waage korrigieren. pH-Werte bleiben unter dieser Bedingung über Stunden konstant, was nicht der Fall sein könnte, wenn die lokale Durchblutung gestört wäre.

4.1.4 Hirnschwellung

Hirnschwellung wurde in einigen Fällen beobachtet. Sie ist oft eine Folge kleiner Verletzungen der Gehirnoberfläche. Es zeigte sich, daß in diesen Fällen die Fähigkeit zur Kompensation des pH_e während z.B. Hypokapnie herabgesetzt war. Es muß angenommen werden, daß die Hirnschwellung zu einer Diffusionsbehinderung für Bikarbonationen im ECF_B führt. Versuche, bei denen der Verdacht einer Hirnschwellung bestand, wurden nicht ausgewertet. Schwellungen geringeren Ausmaßes, die sich der optischen Kontrolle entziehen, könnten allerdings einen ähnlichen, wenn auch weniger stark ausgeprägten Effekt haben. Aus den genannten Gründen soll angenommen werden, daß die an der Gehirnoberfläche unter Berücksichtigung der genannten Kautelen gemessenen pH-Werte eine gute Approximation für das extrazelluläre pH sind.

4.1.5 $P_{e_{CO_2}}$ - Messung

Die Messung des $P_{e_{CO_2}}$ mit Hilfe einer CO_2-Elektrode ist störanfälliger als die des pH. Die in Frage kommenden Störgrößen sind die Veränderungen der Membraneigenschaften, der Elektro-

lyte (n/1000 $NaHCO_3$ + n/40 KCl) und insbesondere der Temperatur. Die Temperatur wurde an Ort und Stelle gemessen und kontrolliert. Trotzdem empfahl es sich, die Elektrode während des Versuchs wiederholt zu eichen. Die gute Übereinstimmung der gemessenen und der nach PONTEN und SIESJÖ (1966) errechneten $P_{e_{CO_2}}$-Werte bei unterschiedlichen Säure-Basen-Zuständen wird als Bestätigung der Zuverlässigkeit der Messungen angesehen.

4.1.6 Cl^- - Elektrode

Die Messung der Chloridkonzentration im ECF_B wurde mit der im methodischen Teil beschriebenen Cl^--Elektrode durchgeführt. Wegen der notwendigen hohen Verstärkung des Signals ist sie störanfälliger als andere Elektroden. Sie kann 1 bis 2 mEq · l^{-1} Chloridkonzentrationsunterschiede messen. Die Störfaktoren für diese Messung an der Gehirnoberfläche sind Elektroencephalogramm, gelegentlich Krampfpotentiale und Temperaturschwankungen. Die Elektrode befindet sich noch in der technischen Entwicklung. Dazu muß durch Anbringen der Bezugselektrode möglichst nahe an der Cl^--empfindlichen Meßfläche versucht werden, die Störungen durch das EEG so gering wie möglich zu halten. Noch zeigen die verwendeten Cl^--Elektroden häufig Drift. Sie sind darum eher für Messungen kurzfristiger Ereignisse geeignet als für steady states.

4.1.7 Messung der Säure-Basen-Parameter im arteriellen Plasma mit Hilfe der Astrup-Apparatur

Die Messung stellt eine Punktmessung dar und ist für die steady state Veränderung der Säure-Basen-Parameter gut verwendbar. Die Messung erfordert 0.6 ml arterielles Blut pro Probe. Deshalb wurden die Blutproben nur alle 10 bis 30 Minuten durchgeführt.

Bei dieser Messung müssen folgende Fehlerquellen berücksichtigt werden:

Es muß 1. darauf geachtet werden, daß frisches Blut aus dem Katheter zur Verfügung steht, 2. daß es gut gemischt und ungerinnbar gemacht ist und 3. daß bei der Entnahme und bei der Messung kein CO_2 entweicht. Aus diesen Gründen wurde der erste Teil des im Katheter befindlichen Blutes nicht verwendet. In der Entnahmespritze befand sich 0.1 %-ige Polyäthylensulfatlösung und ein Hg-Tröpfchen zur guten Mischung des entnommenen Blutes. Nach der Entnahme wurde die Spritze sofort luftdicht verschlossen. Das Versuchstier wurde in der Regel auf einen konstanten aktuellen $P_{E_{CO_2}}$ von 28 Torr (das entspricht ungefähr 4 %) gebracht. Es wurden drei verschiedene pH-Werte gemessen: das aktuelle pH, das pH des Blutes, das mit 4 % CO_2 in O_2 und das desjenigen, das mit 8 % CO_2 in O_2 equilibriert wurde. Der bei 4 % CO_2 gemessene pH-Wert diente als Kontrolle des aktuellen pH. Eine Abweichung kann ein Hinweis auf einen CO_2-Verlust bei der Entnahme oder Messung sein, oder auch auf einen erschwerten alveolo-arteriellen CO_2-Austausch hindeuten. In der Regel gibt es Abweichungen zwischen diesen beiden pH-Werten erst in der dritten Stelle hinter dem Komma. Wenn der aktuelle pH eine Abweichung in der zweiten Stelle aufwies, wurde die Probe wiederholt. Mit Hilfe des Nomogramms nach SINGER und HASTINGS (1948) wurden der arterielle CO_2-Druck und die Säure-Basen-Parameter bestimmt.

4.1.8 Enzymatische Bestimmung der Konzentration von L-Lactat

Die Bestimmung der Lactatkonzentration im arteriellen und hirnvenösen Blut verlief störungsfrei, solange Proteinkontamination des Überstandes nach der Enteiweißung durch Perchlorsäure verhindert werden konnte. Wie sich diese Art von Störung auswirkt, ließ sich zeigen, wenn bei normalen Proben nach der Extinktions-

messung zusätzlich eine kleine Menge Protein aus dem Sediment zugefügt und nach einer Stunde wieder gemessen wurde. Es resultierte ein höherer Lactatwert.

4.1.9 Messung der Gehirndurchblutung

Um den Einfluß der Durchblutung auf den pH_e kontinuierlich verfolgen zu können, scheint ein Verfahren zur fortlaufenden Messung notwendig zu sein. Die zur Zeit meistverwendeten Methoden haben entweder den Nachteil, nur lokale Durchblutungswerte zu liefern (Wärmeleitsonde, BETZ 1965) oder nur momentane Messungen zu ermöglichen (Clearance-Verfahren, Partikelverteilungsmethode, LASSEN und INGVAR 1973). Es wurde die Anwendbarkeit der elektromagnetischen Strömungsmessung an der Arteria vertebralis zu prüfen versucht. Diese Methode scheiterte an dem kleinen Kaliber der Arteria vertebralis. Aus diesen Gründen wurde nur ein Index der Gehirndurchblutung aus der arterio-venösen O_2-Differenz unter Annahme eines konstanten Sauerstoffverbrauchs nach dem Fickschen Prinzip ermittelt. Diese Messung erlaubt nur eine Aussage über die relative Veränderung der Gehirndurchblutung, jedoch erhält man keine Absolutwerte. Die Voraussetzung eines konstanten Sauerstoffverbrauchs des Gehirns dürfte unter den hier untersuchten Bedingungen immer gegeben sein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Der größere Teil der hier vorgelegten Versuche wurde bei konstantem alveolären PCO_2 durchgeführt, weil diese Technik zwei Vorteile hat. Erstens wird der negative Rückkoppelungseffekt

der Ventilation auf den pH_e durch die Konstanthaltung des alveolären PCO_2 ausgeschaltet. Der Regelkreis Atmung (Abb. 1) wird dadurch aufgeschnitten und es können die Austauschbedingungen der Bikarbonationen unter open-loop Bedingungen untersucht werden. Zweitens vereinfacht sich das Problem der Messung insofern, als pH_e eine lineare Funktion von $\log [HCO_3^-]_e$ wird.

Die Diskussion dieser Arbeit wird bezüglich folgender Punkte durchgeführt:

1. Zeitbedarf für $[HCO_3^-]_e$-Veränderungen
2. Veränderungen der $[HCO_3^-]_e$ durch Austausch mit benachbarten Kompartimenten (Blut und/oder Gehirnzellen, 3 Kompartimente-Modell)
3. Permeabilität für HCO_3^- und Cl^--Ionen an der Bluthirnschranke und der Membran der Gliazelle
4. Arbeitshypothese über die beteiligten Mechanismen
5. Leistungsfähigkeit der nicht-respiratorischen Mechanismen

4.2.1 Der Zeitbedarf für $[HCO_3^-]_e$ - Veränderungen

Änderung der Bikarbonat-Konzentration in der cerebrospinalen Flüssigkeit wurde 15 Minuten bei respiratorischer Azidose von SWANSON und ROSENGREN (1962) beobachtet, nach 30 Minuten bei metabolischer Alkalose von LEUSEN (1963), nach 20 Minuten bei respiratorischer Alkalose von KAZEMI et al. (1969). Im Oberflächen-Liquor des Plexus chorioideus des 4. Ventrikels wurden dagegen durch aufliegende pH-Elektrode pH-Änderungen beobachtet, die darauf schließen ließen, daß Änderungen der Bikarbonat-Konzentration bereits in den ersten Minuten auftraten (LOESCHCKE und SUGIOKA, 1969).

Unsere fortlaufenden Messungen des pH_e und $P_{e_{CO_2}}$ zeigen, daß die größten Änderungen der $[HCO_3^-]_e$ nach Ein- und Ausschalten der CO_2-Inhalation und nach Beginn einer Hyperventilation

(Abb. 6, 7, 16) im Bereich der ersten 20 Sekunden liegen (AHMAD et al. 1976). Die Änderungen werden jedoch bereits 15 Sekunden nach Änderung des inspiratorischen CO_2-Druckes in der extrazellulären Registrierung von PCO_2 sichtbar, bei pH-Registrierung sogar schon nach 10 Sekunden. Dabei muß beachtet werden, daß eine Verzögerung durch die Trägheit der Elektroden und durch die Kreislaufzeit zustandekommt. Die Ursache für den Unterschied der von den verschiedenen genannten Autoren gemessenen Zeiten der HCO_3^--Veränderungen liegt darin, daß die Meßstelle und das Ziel der Experimente voneinander verschieden waren. Die meisten Autoren messen im Liquorraum, aber es ist zu erwarten, daß im Liquor eine große Verzögerung durch die Diffusion in ein relativ großes Volumen zustandekommt. Erfassung zeitlich schnell ablaufender Vorgänge mit der klassischen Methodik wird so unmöglich. In der Untersuchung von LOESCHCKE und SUGIOKA (1969) wurde an der Oberfläche des plexus chorioideus und von uns in der extrazellulären Flüssigkeit des Parietalhirns gemessen. Hier finden Veränderungen der ionalen Konzentration auf Grund des kurzen Diffusionsweges am schnellsten statt.

WRIGHT (p.c.) schätzte, daß sich die Änderung der extrazellulären Bikarbonat-Konzentration im Minutenraum abspielen würde, wenn sie durch aktiven Transport zustande käme. Die in dieser Arbeit beobachtete sehr schnelle Veränderung der $[HCO_3^-]_e$ (in Sekunden oder schneller) scheint also nicht für einen aktiven Transport zu sprechen.

4.2.2 Das 3-Kompartimente-Modell

Für die weitere Diskussion soll mit einem 3-Kompartimente-Modell angefangen werden, wie es in Abbildung 25 dargestellt ist. Darin ist das Kompartiment der extrazellulären Flüssigkeit begrenzt vom Kompartiment Blut auf der einen Seite und vom Kompartiment Gehirnzellen auf der anderen Seite. Steigt oder sinkt die Bikarbonat-Konzentration im Blutplasma so muß es je nach Permeabilität der Blut - ECF - Schranke zu einem Bikarbonataustausch kommen,

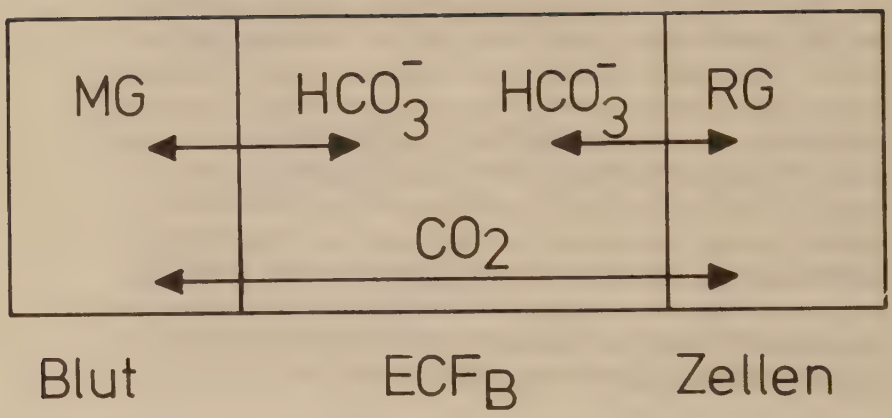


Abbildung 25 Das 3-Kompartimente-Modell

MG = metabolic gate zwischen arteriellem Plasma und ECF_B bei metabolischer Alkalose/Azidose

RG = respiratory gate zwischen ECF_B und Gehirnzellen bei respiratorischer Azidose/Alkalose.

wobei jedoch die übrigen Ionen berücksichtigt werden müssen, und daßein solcher Austausch von HCO_3^- nur entweder gegen ein Anion, z.B. Cl^- oder mit einem Kation, z.B. Na^+ denkbar ist. Ferner muß bei Änderung des osmotischen Druckes auf der Blutseite auch an einen Austausch von Wasser, der die Bikarbonat-Konzentration beeinflußt, gedacht werden. Änderung der HCO_3^--Konzentration im Blut kommt bei metabolischen und bei respiratorischen Störungen vor. Da jedoch bei metabolischen Störungen die HCO_3^--Änderungen im Vordergrund stehen, soll der Austausch von Bikarbonat zwischen Blut und ECF als ein Austausch durch ein 'metabolic gate' bezeichnet werden. Es sieht so aus, als ob bei respiratorischen Störungen also Hyper- und Hypokapnie neben dem Austausch von HCO_3^- durch das 'metabolic gate', und diesen Austausch weit überwiegend, ein Austausch zwischen ECF_B und Zellen zustande kommt, ganz ähnlich wie bei dem als Hamburger Shift bezeichneten Austausch von HCO_3^- und Cl^- zwischen Blutplasma und Erythrocyten. Die hohe Konzentration von Carboanhydrase (MAREN 1971) und relativ hohe Chloridkonzentration (REED et al. 1964) in Gliazellen kommt diesem Konzept entgegen. Das 'respiratory gate' tritt nach dieser Vorstellung immer dann in Aktion, wenn sich der CO_2 Druck im Extrazellulärraum ändert. Alle diese Austauschvorgänge müssen als passiv bezeichnet werden. In Analogie zum Hamburger Shift müßte gefordert werden, daß wenigstens der Austausch durch das respiratory gate momentan erfolgt.

Unter dem genannten Aspekt, d.h. im 3-Kompartimente-System sollen die experimentell erzeugten Störungen im Einzelnen diskutiert werden.

4.2.2.1 Metabolische Störungen

20 % der HCO_3^--Änderung im arteriellen Plasma spiegelt sich in der ECF_B während anhaltender metabolischer Alkalose (Abb. 11) wider. Innerhalb von 30 Minuten nach $NaHCO_3$-Infusionsende kehrte jedoch die $[HCO_3^-]$ zum Ausgangswert zurück. Die Originalregistrierung

(Abb. 9) zeigt, daß 10 Minuten nach Infusionsbeginn der pH-Wert sein Maximum in alkalischer Richtung erreicht und danach sich wieder dem Ausgangswert nähert. Diese Tendenz scheint unabhängig von der Säure-Basen-Veränderung im arteriellen Plasma zu sein. Es handelt sich in diesem Falle um einen langsamen Prozeß, der im Sinne der Homoiostase sowohl von pH_e als auch von $[HCO_3^-]_e$ wirkt. Zur gleichen Zeit kommt es sowohl im arteriellen wie im gehirnvenösen Blut zum Anstieg der Lactatkonzentration (Abb. 21). Wenn man annimmt, daß die Lactatkonzentration in der ECF_B sich ähnlich verhält wie die des gehirnvenösen Blutes, kann man den Lactatanstieg als Ursache oder Teilursache der Normalisierung des $[HCO_3^-]_e$ ansehen. Die Erhöhung der $[HCO_3^-]_a$ geht ebenfalls langsam zurück und zwar auf etwa den halben Wert zwei Stunden nach Infusionsende. Diese Abnahme kann durch die Migration von HCO_3^--Ionen vom Plasma in das Interstitium und in Zellen (einschließlich der Erythrocyten), Lactaterhöhung (Abb. 21) und erhöhte renale Tätigkeit bedingt sein.

Im Gegensatz zu metabolischer Alkalose durch Infusion von Bikarbonat wurde während metabolischer Azidose ein Verlust von HCO_3^--Ionen im ECF_B bei konstant gehaltenem $P_{a_{CO_2}}$ beobachtet und diese Veränderung der $[HCO_3^-]_e$ und des pH_e blieb über zwei Stunden nach Infusionsende erhalten. LOESCHCKE und SUGIOKA (1969) beobachteten dagegen bei spontan atmenden Katzen eine transiente Abnahme des pH an der Oberfläche des Plexus chorioideus nach Infusion von 2 ml 1 N HCl, die sich innerhalb weniger Minuten normalisierte. Aus dem Vergleich beider Experimente kann geschlossen werden, daß die Säure-Basen-Homoiostase der ECF_B während metabolischer Azidose hauptsächlich durch respiratorische Mechanismen aufrecht erhalten wird, während die nichtrespiratorischen Mechanismen in diesem Falle keine bedeutende Rolle spielen.

4.2.2.2 Respiratorische Azidose bzw. Alkalose

Der Austausch von Bikarbonationen mit Zellen läßt sich am besten

bei respiratorischen Störungen (Abb. 18) demonstrieren. Der Anstieg bzw. Abfall von $[HCO_3^-]_e$ während Hyperkapnie bzw. Hypokapnie ist beträchtlich größer als der von $[HCO_3^-]_a$ bei konstantem $P_{a_{CO_2}}$, so daß die Änderung von $[HCO_3^-]_e$ nur zum Teil durch das 'metabolic gate' zustande gekommen sein kann. Aufgrund der unterschiedlichen Diffusionseigenschaften der HCO_3^--Ionen und CO_2-Moleküle durch die Blut-Hirn-Schranke scheint die rapide Änderung der $[HCO_3^-]_e$ hauptsächlich durch den CO_2-bedingten Austausch von HCO_3^--Ionen zwischen Gliazellen und ECF_B vor sich zu gehen (respiratory gate). Im Einklang mit diesem Befund finden wir unter metabolischer Alkalose einen geringeren Bikarbonatanstieg in der ECF_B als im arteriellen Plasma, während bei anschließender respiratorischer Azidose der Effekt umgekehrt ist (Abb. 11 und 18). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen LEUSEN und WEYNE (1973). Sie demonstrieren an Katzen während kombinierter metabolischer Azidose und Hyperkapnie, daß CSF-Bikarbonat ansteigt, obwohl Bikarbonat-Konzentration im arteriellen Plasma abfiel. Auch MONROE und KAZEMI (1973) zeigten bei Hunden während konstanter metabolischer Alkalose und Hyperkapnie entsprechende Befunde. GRANHOLM und PONTÉN (1969) untersuchten die Pufferkapazität des kortikalen Gehirngewebes und des Liquor cerebrospinalis an anaesthesierten Katzen, die verschiedenen CO_2-Drucken ($P_{a_{CO_2}}$ 6 - 107 Torr) ausgesetzt waren. Die errechnete Pufferkapazität ($\beta = \Delta \log PCO_2/\Delta pH$) war 1.9 für CSF und 1.4 für das Gehirngewebe (in vivo). Die Pufferkapazität von CSF selbst (in vitro) ist verschwindend gering. Das bedeutet, daß die Gehirnzellen, vermutlich Gliazellen, zu der hohen Pufferkapazität der CSF beitragen. Diese Autoren stützen damit auch unseren Befund, daß der Austausch von Bikarbonationen zwischen Gliazellen und ECF_B (respiratory gate) den Austausch zwischen ECF_B im arteriellen Plasma (metabolic gate) übertrifft.

Etwas von unserem Befund abweichende Ergebnisse finden PAPPENHEIMER et al. (1965) und FENCL et al. (1969, 1971) für den Bikarbonataustausch unter metabolischen und respiratorischen Störungen. Sie nehmen an, daß über die Blut-Hirn-Schranke ein Bikarbonatgradient besteht, und daß ein Konzentrationsausgleich zwischen CSF und ECF_B stattfindet. Daraus kann man folgern, daß

die von FENCL et al. (1969) und KRONENBERG und CAIN (1968) unter metabolischen Störungen und nach FENCL (1971) unter respiratorischen Störungen ermittelten Abhängigkeiten der $[HCO_3^-]$ in der CSF von $[HCO_3^-]$ im arteriellen Plasma unter steady state Bedingungen auch für den ECF_B zutreffen.

Nach FENCL (1971) gilt bei Menschen und Ziegen ($[HCO_3^-]$ in mMol/kg H_2O)

$$[HCO_3^-]_e = 0.41 \cdot [HCO_3^-]_a + 13.25 \qquad \text{(Mensch)}$$

$$[HCO_3^-]_e = 0.35 \cdot [HCO_3^-]_a + 11.3 \qquad \text{(Ziege)}$$

bzw. nach KRONENBERG und CAIN (1968) umgerechnet in mMol/kg von LOESCHCKE (1973)

$$[HCO_3^-]_e = 0.41 \cdot [HCO_3^-]_a + 14.16 \qquad \text{(Mensch)}$$

für metabolische Störungen. Diese Gleichungen besagen, daß sich 41 % der im Blut produzierten HCO_3^--Änderung im CSF bzw. ECF wiederfinden. Unter chronischen respiratorischen Störungen (zusammengefaßte Untersuchungen beim Gesunden und bei Patienten mit z.B. chronischen Lungenerkrankungen von zahlreichen Autoren) sind es 65 %. Die genaue Formel nach FENCL lautet:

$$[HCO_3^-]_e = 0.65 \cdot [HCO_3^-]_a + 6.31$$

In unseren Experimenten, bei denen arterieller PCO_2 konstant gehalten wurde, beobachtet man während metabolischer Störungen eine relativ kleine transiente Änderung der $[HCO_3^-]_e$ (20 % der arteriellen HCO_3^--Änderung). Bei respiratorischen Störungen ergibt sich eine größere Veränderung der $[HCO_3^-]_e$ (120 % der arteriellen Bikarbonat-Änderung). Hierbei ist zu bedenken, daß die künstliche Atmung konstant gehalten wurde und darum PCO_2 viel stärker anstieg als in den Versuchen von FENCL. Die Ursache für die Diskrepanz unter metabolischen Störungen könnte darin liegen, daß FENCL et al. bei Spontanatmung, d.h. am closed loop system arbeiten

und dadurch eine Veränderung des arteriellen PCO_2 im Unterschied zu unserer Untersuchung bekommen. Außerdem führen diese Autoren ihre Messungen im cisternalen oder im lumbalen Liquor durch. Bei beiden Störungen muß außerdem beachtet werden, daß unter chronischen Bedingungen renale Regelmechanismen zusätzlich eingreifen. Als letzter Hinweis soll erwähnt werden, daß unterschiedliche Spezies als Versuchsobjekte dienten (nach FENCL et al. an Ziegen bei metabolischen Störungen 35 %, am Menschen 41 %).

Unsere Befunde legen eine neue Deutung der Beobachtung von FENCL et al. und von KRONENBERG et al. nahe. Da wir im steady state bei metabolischer Azidose aber konstantem $P_{A_{CO_2}}$ keine Änderung der Bikarbonatkonzentration sehen, da aber bei Spontanatmung von den genannten Autoren eine Änderung, die 41 % der Änderung im arteriellen Plasma beträgt, beobachtet wurde, sollte man schließen, daß die letztere nicht durch ein neues Gleichgewicht am metabolic gate sondern vielmehr vorwiegend durch die Wirkung der Erniedrigung von PCO_2 am respiratory gate zustande kam, d.h. daß sie an der Hyperventilation in der metabolischen Azidose gefunden und deren Folge ist und nicht, wie die Autoren annehmen, Ausdruck eines neuen Gleichgewichts an der Blut-Hirn-Schranke . Hier sind insbesondere Befunde von LEUSEN (1973) zu nennen, die bei Kombination von metabolischer mit respiratorischer Azidose sogar Erhöhung der CSF-Bikarbonat-Konzentration gefunden hat.

4.2.3 Permeabilität der Bluthirnschranke und der Membran der Gliazellen für Cl^- und HCO_3^--Ionen

Diese Arbeit demonstriert deutlich, daß während metabolischer Störung bei konstantem arteriellem PCO_2 ein transienter Bikarbonataustausch zwischen arteriellem Plasma und ECF_B stattfindet. (Abb. 9, 10 und 11). Dies ist ein Hinweis dafür, daß die Blut-Hirn-Schranke für Bikarbonationen permeabel ist. Es zeigte sich auch zum ersten Mal, daß i.v. Infusion von 3 ml 9 %-iger NaCl einen sofortigen Anstieg der Chloridkonzentration im ECF_B be-

wirkte. Der Kontrolltest mit 3 ml 60 % Glukoselösung zeigte diese Reaktion in bedeutend geringerem Maße (Abb. 24). Diese Versuche zeigen, daß die Blut-ECF_B-Schranke auch für Chlorionen permeabel ist. Die sehr schnelle, CO_2-bedingte Änderung der $[HCO_3^-]$ und der $[Cl^-]$ in der ECF_B ist eine Indikation dafür, daß die Membran der Gliazelle für diese beiden Ionen gut permeabel ist (Abb. 23).

4.2.4 Arbeitshypothese

Die Befunde unserer Untersuchungen führen zu den folgenden Hypothesen für die Stabilisierung des pH_e durch die Änderung der $[HCO_3^-]_e$ während metabolischer oder respiratorischer Störungen bei konstantem arteriellem PCO_2:

A: Überwiegend Austausch von HCO_3^- gegen Cl^--Ionen zwischen Zellen (vermutlich Glia) und ECF_B während respiratorischer Störungen (respiratory gate).

B: Austausch von HCO_3^-- und Cl^--Ionen zwischen arteriellem Plasma und ECF_B während metabolischer Störungen (metabolic gate).

Bei der Stabilisierung des pH_e bei Spontanatmung, d.h. bei variablem alveolären PCO_2 kommt es auch bei metabolischen Störungen zu einem Bikarbonataustausch zwischen ECF_B und Zellen in Abhängigkeit von PCO_2 (respiratory gate), der die hauptsächliche Ursache der Abnahme (Zunahme) von $[HCO_3^-]_e$ in dieser Situation darstellt.

zu A: Wenn PCO_2 erhöht wird, diffundiert CO_2 schnell in die Gliazellen und wird durch die Wirkung von Carboanhydrase hydratisiert und durch die Reaktion mit den Pufferproteinen in HCO_3^- umgewandelt. Da die Membran der Gliazelle für HCO_3^- und Cl^--Ionen permeabel ist, kann ein Austausch von Bikarbonat gegen Chlorionen stattfinden, wie diese Untersuchungen gezeigt haben.

Das Säure-Basen-Gleichgewicht innerhalb der Gliazelle hängt von den Stoffwechselvorgängen und dem Austausch mit der umgebenden Flüssig-

keit (ECF_B) ab. Diese Vorgänge üben einen Einfluß auf die Elektrolyt-Konzentration des ECF_B aus. Die wichtigsten Vorgänge sind die Lactatproduktion bei respiratorischer Alkalose (PLUM und POSNER 1967, SØRENSEN 1971) und die NH_3-Produktion bei respiratorischer Azidose (AGREST et al. 1965, MARK und KAZEMI 1974). Die Reaktion zwischen NH_3 und Glutaminsäure führt zur Bildung von Glutamin. Durch diesen Prozeß wird die Konzentration an Pufferbasen innerhalb der Gliazelle verändert (WEYNE et al. 1973, KAZEMI 1973). Da die Membran der Gliazelle sich anscheinend ähnlich wie die Erythrocytenmembran verhält, können die intrazellulären Vorgänge den HCO_3^--Cl^--Austausch zwischen Gliazellen und ECF_B beeinflussen (Abb. 23). Diese metabolischen Vorgänge leisten einen wesentlichen Beitrag zur H^+-Homoiostase des ECF_B. Sie sind vermutlich das langsamste Glied in der Kette der homoiostatischen Vorgänge.

zu B: LOESCHCKE (1969) diskutierte die Möglichkeit, daß ein Anionen-Austausch von Bikarbonat gegen Chlorid über eine anionendurchlässige Membran den beobachteten Bikarbonatverschiebungen zu Beginn einer metabolischen Azidose oder Alkalose zugrunde liegen könne. Dieser Mechanismus würde zum Aufbau eines dem Bikarbonatgradienten entgegengesetzten Chloridgradienten führen und so den weiteren Anionen-Austausch zunehmend hemmend beeinflussen. Eine Möglichkeit dieser Überlegungen findet in der vorliegenden Arbeit eine Unterstützung. Wenn Plasma-Bikarbonat durch i.v. Infusion von 10 mMol $NaHCO_3$ erhöht wird, findet man eine transiente Erhöhung der $[HCO_3^-]_e$ (Abb. 10 und 11), d.h. Bikarbonationen diffundieren vom arteriellen Plasma in die ECF_B im Austausch mit Chloridionen, da in der Regel jede Änderung der Bikarbonat-Konzentration in der ECF_B zur Wahrung der Elektroneutralität durch eine äquivalente, gegensinnige Änderung der Chlorid-Konzentration kompensiert wird. Entsprechend wird der Chloridgradient zwischen Blut und ECF_B in der dem Bikarbonatgradienten entgegengesetzten Richtung beeinflußt. Es muß daher mit einer Gegendiffusion von Chloridionen gerechnet werden. In einem solchen Falle wird ein Chlorid-Konzentrationsgradient zwischen ECF_B und arteriellem Plasma gebildet, der den weiteren Austausch von Bikarbonat verhindern würde.

4.2.5 Leistungsfähigkeit der nichtrespiratorischen Mechanismen

Die Säure-Basen-Homoiostase der ECF_B ist das Ergebnis des Zusammenspiels komplexer Regelsysteme, an denen mehrere Mechanismen beteiligt sind. Die respiratorischen Mechanismen haben einen der wichtisten Anteile an der H^+-Homoiostase des ECF_B. Wenn man die Wirkung der Ventilation auf den pH_e durch Konstanthaltung des alveolären PCO_2 ausschaltet, d.h. Aufschneidung des Regelkreises Atmung (open loop), dann kann man über die Leistungsfähigkeit der nicht respiratorischen Mechanismen, die zur Stabilisierung des pH_e beitragen, folgende Aussagen machen:

a) Bei metabolischer Alkalose im Blut (PCO_2 konstant) wird die Änderung des pH_e innerhalb 20 bis 30 (Abb. 9) und bei respiratorischer Alkalose innerhalb 40 Minuten vollständig kompensiert (Abb. 15).

b) Im Falle akuter respiratorischer Azidose findet nur eine teilweise Kompensation der pH_e-Änderung statt. Der pH-Wert ist auch nach 2stündiger CO_2-Einatmung noch deutlich nach der sauren Seite verschoben. Auch bei normaler Funktion des Regelkreises Atmung wird eine vollständige Kompensation der pH_e-Veränderung während CO_2-Inhalation nicht erreicht (LOESCHCKE 1973).

c) Bei metabolischer Azidose nach intravenöser Infusion von HCl wird die pH_e-Veränderung im Gegensatz zur metabolischen Alkalose nicht kompensiert. Die nichtrespiratorischen Mechanismen sind langsamer und ihre Leistungsfähigkeit ist geringer in der ECF_B als im Blut.

5. Zusammenfassung

Untersuchungen vieler Autoren haben gezeigt, daß ein wirksamer Mechanismus zur Regulation des pH-Wertes (pH_e) in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns (ECF_B) in kompensatorischen Änderungen der Bikarbonatkonzentration $[HCO_3^-]_e$ in dieser Flüssigkeit besteht. Über den genauen Mechanismus der Bikarbonatverschiebungen zwischen Blut und Liquor herrscht noch Unklarheit. Aus Beobachtungen des elektrochemischen Gradienten für Bikarbonat zwischen beiden Kompartimenten war ursprünglich geschlossen worden, daß der Bikarbonataustausch nur durch die Beteiligung eines aktiven Transportmechanismus für Bikarbonat zu erklären sei (SEVERINGHAUS et al. 1963, SEVERINGHAUS 1965, PAPPENHEIMER 1965, FENCL et al. 1966, 1969, KAZEMI et al. 1973). Dieser Deutung ist mehrfach widersprochen worden (LOESCHCKE 1965, BERNDT 1967, KJÄLLQUIST und SIESJÖ, 1968). SIESJÖ und KJÄLLQUIST (1970) postulierten, daß die Verteilung von H^+ und HCO_3^- zwischen CSF und Blut durch passive Faktoren erklärt werden könnte und machten die Stabilisierung des pH_e-Wertes von der Plasmabikarbonat-Konzentration und dem CSF-Plasma-Potential abhängig. Diese Überlegungen finden in Untersuchungen von PANIER et al. (1971), LEUSEN und WEYNE (1973), LOESCHCKE (1974) und AHMAD et al. (1975) zunächst keine Unterstützung. Die Herkunft dieses pH-empfindlichen Potentials zwischen CSF und Blut ist noch unbekannt (WRIGHT 1975) und bedarf deshalb weiterer experimenteller Klärung insbesondere ist es offen, ob die zwischen Liquor und Blut der Vena jugularis oder des Sinus sagittalis superior gemessenen Potentiale auch zwischen Blut und extrazellulärer Flüssigkeit des Gehirns auftreten. Die Mechanismen, die an der Bikarbonatverschiebung zwischen CSF und Blut beteiligt sind, sind also nicht vollständig aufgeklärt (LEUSEN 1973). In der vorliegenden Arbeit wird ein Beitrag zur Klärung von Faktoren gegeben, die die Änderung der $[HCO_3^-]_e$ bei der respiratorischen und metabolischen Azidose/Alkalose bei konstantem arteriellem PCO_2 hervorrufen.

Durch Anbringen der Elektroden unmittelbar an der Gehirnoberfläche scheint es möglich, pH, PCO_2 und $[Cl^-]$ in der ECF_B zu messen. Da die extrazelluläre Flüssigkeit der direkten Messungen bisher nicht

zugänglich war, mußten sich frühere Untersuchungen weitgehend auf Beobachtungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beschränken. Das ist für den steady state auch durchaus möglich. Jedoch konnte auf diese Weise die Geschwindigkeit der Austauschvorgänge nicht beobachtet werden und es blieb verborgen, daß ein Teil der Austauschvorgänge momentan verläuft. Die Konstanthaltung des $P_{a_{CO_2}}$ mittels kontrollierter künstlicher Beatmung (open loop system) ermöglichte es, die Bikarbonatveränderungen in der ECF_B im Transienten und im steady state während Säure-Basen-Störungen im Blut zu demonstrieren. Die auf diese Weise erreichte Unabhängigkeit von der Atmungsregulation erlaubt erst, die Austauschvorgänge selbst zu analysieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind wie folgt:

1. Durch auf die Gehirnoberfläche aufgesetzte Elektroden zur Messung von pH, PCO_2 und $[Cl^-]$ läßt sich die Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns und ihre Änderung verfolgen.

2. Es wurde eine gute Übereinstimmung des nach PONTÉN und SIESJÖ (1966) errechneten und des mit der CO_2-Elektrode gemessenen $P_{e_{CO_2}}$ bei unterschiedlichen Säure-Basen-Störungen im Blut gefunden (Abb. 3).

3. Die Wirkung der Veränderung des endexspiratorischen CO_2 Drucks auf die extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns wurde von pH-, CO_2- und Cl^--Elektroden an der Gehirnoberfläche mit einer Zeitverzögerung von jeweils 10, 15 und 10 Sekunden registriert (Abb. 4, 5 und 23).

4. Die Veränderungen von $[HCO_3^-]_e$ bei Säure-Basen-Störungen respiratorischer Art traten gleichzeitig mit den Änderungen von $P_{e_{CO_2}}$ auf (Abb. 6 und 7).

5. Während metabolischer Störungen findet ein Bikarbonataustausch zwischen arteriellem Plasma und ECF_B statt. Auch dieser Austausch geht sehr schnell vor sich (Abb. 9, 10).

6. Aus den eigenen Befunden sowie aus Angaben der Literatur (GRANHOLM und PONTÉN, 1969, PANNIER et al. 1971) wird geschlossen, daß die Bikarbonationen bei respiratorischen Störungen hauptsächlich zwischen Zellen des ZNS, vermutlich Gliazellen und ECF_B ausgetauscht werden (Abb. 11, 17, 18).

7. $[Cl^-]_e$ nimmt wenige Sekunden nach Beginn einer CO_2-Inhalation ab und während anschließender Normokapnie mit einer zeitlichen Verzögerung wieder zu. Dies wird als Zeichen eines Austausches von HCO_3^- gegen Cl^- an den Zellen des ZNS gedeutet (Abb. 23).

8. I.v. Infusion von 9 %-iger NaCl-Lösung bewirkte einen sofortigen Anstieg der $[Cl^-]_e$, während bei einer Infusion einer 60 %igen Glukoselösung sich eine sehr viel geringere, durch osmotischen Wasseraustausch bedingte Reaktion zeigte. Das bedeutet, daß die Bluthirnschranke für Chlorionen gut permeabel ist (Abb. 24).

9. I.v. $NaHCO_3$-Infusion bewirkte eine transiente Erhöhung der $[HCO_3^-]_e$. Dies deutet daraufhin, daß die Bluthirnschranke auch für die Bikarbonationen permeabel ist (Abb. 107.

10. Aus der Beobachtung, daß erstens $[HCO_3^-]_e$ sich gleichzeitig mit $P_{e_{CO_2}}$ ändert und daß zweitens die Änderungen von $[HCO_3^-]_e$ bei respiratorischer Azidose und Alkalose größer sind als die Änderung der Bikarbonat-Konzentration im arteriellen Plasma wird geschlossen, daß die Membran der Zellen des ZNS für HCO_3^- und Cl^- permeabel ist (Abb. 6, 7, 11, 16, 17, 18 und 23).

11. Änderungen der Gehirndurchblutung tragen zur Homoiostase bei, sind jedoch quantitativ von geringerer Bedeutung (Abb. 19, 20, 21 und 22).

12. Die Konzentrationen von Lactat im arteriellen Blut und im Blut des Sinus sagittalis superior waren bei metabolischer und respiratorischer Alkalose erhöht. Dies kann als zusätzlicher Faktor für eine Normalisierung der Säure-Basen-Verschiebung betrachtet werden (Abb. 20 und 21).

13. Bei metabolischer oder respiratorischer Alkalose zeigen die nicht respiratorischen Mechanismen eine bessere Leistungsfähigkeit als bei metabolischer oder respiratorischer Azidose (Abb. 9 und 15).

14. Diese Befunde führen zu der neuen Erkenntnis, daß die Stabilisierung des pH_e durch Änderung der $[HCO_3^-]_e$ (PCO_2 konstant) nicht nur von dem Plasmabikarbonat sondern auch von der Pufferfähigkeit der Zellen des ZNS beeinflußt wird.

15. Ein 3-Kompartimente-Modell (Abb. 25) für den Bikarbonataustausch wird vorgeschlagen, in dem die extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns zwischen dem Kompartiment des Blutes und dem Kompartiment der Zellen des ZNS steht und Austauschvorgänge nach beiden Seiten möglich sind. In ein solches Konzept lassen sich die meisten Befunde der Literatur einordnen. Die Annahme von aktivem Bikarbonattransport erweist sich als nicht notwendig.

6. Liste der Symbole und Einheiten

Symbole	Definition	Einheiten	Zahlenwert
α	Löslichkeitskoeffizient des CO_2 in Bikarbonat-Lösung	$mMol \cdot l^{-1} \cdot Torr^{-1}$	
β	Pufferkapazität=$\Delta \log PCO_2/\Delta pH$	-	-
a	arterielles Plasma		
BP_a	arterieller Blutdruck	Torr	
Cl^-_e	Cl^--Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns	$mMol \cdot l^{-1}$	
CSF	Cerebrospinalfluid		
CVR_B	Cerebrovascular Resistance	$Torr \cdot sec \cdot ml^{-1}$	
E	Potentialdifferenz zwischen Blut und CSF	mv	
ECF_B oder e	extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns		
HCO_3^- e	HCO_3^--Konzentration in der ECF_B	$mMol \cdot l^{-1}$	
HCO_3^- CSF	HCO_3^--Konzentration im Liquor cerebrospinalis	$mMol \cdot l^{-1}$	
HCO_3^- a	HCO_3^--Konzentration im arteriellen Plasma	$mMol \cdot l^{-1}$	
Lac^- a	Lactat-Konzentration im arteriellen Blut	$mMol \cdot l^{-1}$	

Symbole	Definition	Einheiten	Zahlenwert
Lac^-_{ss}	Lactat-Konzentration im hirnvenösen Blut (Sinus sagittalis superior)	$mMol \cdot l^{-1}$	
n	Zahl der Versuche		
$P_{a_{CO_2}}$	CO_2-Druck des arteriellen Plasma	Torr	
$P_{a_{O_2}}$	O_2-Druck des arteriellen Blutes	Torr	
$P_{v_{CO_2}}$	CO_2-Druck des hirnvenösen Blutes	Torr	
$P_{e_{CO_2}}$	CO_2-Druck der ECF_B	Torr	
$P_{CSF_{CO_2}}$	CO_2-Druck des Liquor cerebrospinalis	Torr	
$P_{A_{CO_2}}$	Alveolärer CO_2-Druck	Torr	
$P_{E_{CO_2}}$	Endexspiratorischer CO_2-Druck	Torr	
pK'_e	Dissoziationskonstante der Kohlensäure der ECF_B		6.122
pH_e	Extrazellulärer pH-Wert des Gehirns		
pH_{CSF}	Liquor pH		
pH_a	pH-Wert des arteriellen Plasma		

Symbole	Definition	Einheiten	Zahlenwert
P	Wahrscheinlichkeit		
$\dot{Q}_B$	Gehirndurchblutung	$l \cdot min^{-1}$	
$\dot{Q}/\dot{Q}_o$	Relative Gehirndurchblutung	%	
S_e	Löslichkeit von CO_2 in der ECF_B	$mMol \cdot l^{-1} \cdot Torr^{-1}$	0.0306
s	Standardabweichung		
s_m	Standard error of mean		
T_e	Temperatur an der Gehirnoberfläche	^oC	37
T_r	Rektaltemperatur	^oC	37
$\Delta \mu$	Unterschied der elektrochemischen Potentialdifferenz eines Ions	mv	
μH^+	Elektrochemische Potentialdifferenz für H^+	mv	
μHCO_3^-	Elektrochemische Potentialdifferenz für HCO_3^-	mv	
$\dot{V}$	Lungenventilation	$l \cdot min^{-1}$	
$\dot{V}_A$	Alveolärventilation	$l \cdot min^{-1}$	
$\bar{x}$	Mittelwert		
x_i	Summe der Einzelmessung		
ZNS	Zentralnervensystem		

6. Literaturverzeichnis

AGNOLI, A.: Adaptation of CBF during induced chronic normooxic respiratory acidosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 102, VII D (1968)

AGNOLI, A., A. BOZZAO, M. NARDINE, N. BATTISTINI and C. FIESCHI: Adaptation of cerebral blood flow during induced chronic normooxic respiratory acidosis.
In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung, edited by E. Betz and R. Wullenweber, Werk-Verlag Banarchewski, p. 215 - 220 (1969)

AGREST, A., De BERCOVICH, C. and S. NARON: Ammonia and adenosintriphosphate in the central nervous system of rats with dyspnoea and chronic hypercapnia.
Clin. Sci. 28, 401 - 405 (1965)

AHMAD, H.R., J. BERNDT and H. H. LOESCHCKE: Non respiratory mechanisms contributing to the Acid-Base Homeostasis of brain extracellular fluid.
Pflügers Arch. Suppl. 72, R 36 (1975)

AHMAD, H.R., J. BERNDT and H. H. LOESCHCKE: Bicarbonate exchange between blood and extracellular fluid and brain cells at maintained PCO_2.
In: Acid-Base Homeostasis of the Brain ECF and the Respiratory Control system. Ed.: Loeschcke, H.H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

AHMAD, H.R., H. H. LOESCHCKE und H. H. WOIDTKE: Transients of pH and PCO_2 in the brain extracellular fluid during acute acid-base disturbances in the blood.
Pflügers Arch. Suppl. (in press, 1976)

ALBERS, C., O. LUDWIG, W. USINGER and P. SPAICH: Indirect determination of mean whole body and intracellular CO_2 and buffer capacity.
Resp. Physiol. 11, 197 - 210 (1971)

ALEXANDER, S.C., T.C. SMITH, G. STROBEL, G.W. STEPHEN and H. WOLLMAN: Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. J. Appl. Physiol. 24, 66 (1968)

BRAIN, J.A. and J.R. KLEIN: Effect of carbon dioxide on brain glucose, lactate, pyruvate and phosphates. Am. J. Physiol. 158, 478 (1949)

BARTELS, H., E. BUECHERAL, C.W. HERTZ, G. RODEWALD und M. SCHWARZ: Lungenfunktionsprüfungen. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Spring 1959

BERNDT, J.: Die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts im Liquor cerebrospinalis. In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem. G. Kienle (Hrsg.), Stuttgart, Thieme pp 12 - 16 (1967)

BERNDT, J., A. FENNER, K. BERGER: Influence of calcium and magnesium on the respiratory response to changes in CSF pH. Respir. Physiol. 7, 216 - 229 (1969)

BERNDT, J., W. BERGER and C.O. TROUTH: Respiratory and circulatory effects of 100 meq/l potassium or 2 % procaine in the cerebrospinal fluid of cats. Pflügers Arch. ges. Physiol. 321, 346 - 363 (1970)

BERNDT, J., W. BERGER, K. BERGER: Influence of potassium on the respiratory response to changes in the CSF pH. Respir. Physiol. 8, 177 - 190 (1970)

BERNDT, J., W. BERGER, K. MÜCKENHOFF: Untersuchungen zum zentralen chemosensiblen Mechanismus der Atmung. Pflügers Arch. 332, 127 - 145 (1972 a)

BERNDT, J., W. BERGER, K. BERGER, M. SCHMIDT: Untersuchungen zum zentralen chemosensiblen Mechanismus der Atmung. Pflügers Arch. 332, 146 - 170 (1972 b)

BERNDT, J.: The one-receptor-theory of central chemosensitivity of respiration.
In: Central rhythmic and regulation. Ed.: Umbach, W. and Koepchen, H.P., pages 93 - 97, Hippokrates Verlag Stuttgart (1974)

BETZ, E.: Adaptation of regional cerebral blood flow in animals exposed to chronic alteration of P_{O_2} and P_{CO_2}.
Acta Neurol. Scand. 14, 121 - 128 (1965)

BETZ, E. and R. KOZAK: Der Einfluß der Wasserstoffionen-Konzentration der Gehirnrinde auf die Regulation der corticalen Durchblutung.
Arch. Ges. Physiol. 293, 56 - 67 (1967)

BETZ, E. and D. HEUSER: Cerebral cortical blood flow during changes of acid-base equilibrium of the brain.
J. Appl. Physiol. 23, 726 - 733 (1967)

BETZ, E.: Influence of cerebrospinal fluid pH on the regulation of cerebral circulation.
Intern. Anesthesiol. Clin. 7 , 525 - 537 (1969)

BETZ, E.: Die Hämodynamik des Gehirnkreislaufs bei lokalen Gehirndurchblutungsstörungen.
Med. Welt 20, 69 - 74 (1969)

BETZ, E.: Cerebral blood flow: Its measurement and regulation.
Physiol. Rev. 52, 595 - 630 (1972)

BETZ, E.: Contribution of cerebral blood flow to the acid-base homeostasis of the brain extracellular fluid.
In: Acid-base homeostasis of the brain extracellular fluid and the respiratory control system. Ed.: Loeschcke, H.H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

BETZ, E., H.G. ENZENROSS, and V. Veahov: Interaction of ionic mechanisms in the regulation of the resistance of pial versels. In: Cerebral Circulation and Metabolism. Ed.: Langgitt, McHenry, Reivich, and Wollman.
Berlin, Springer-Verlag, 49, 49-51 (1975).

BLEICH, H.L., P.M. BERKMANN, W.B. SCHWARTZ: The response of cerebrospinal fluid composition to sustained hypercapnia.
J. Clin. Invest. 43, 11-16 (1964)

BRODIE, D.A. and D.M. WOODBURY: Acid base changes in brain and blood of rats exposed to high concentrations of carbon dioxide.
Am. J. Physiol. 192, 91-94 (1958)

CARLSSON, C., L. NILSSON and B.K. SIESJÖ: Cerebral metabolic changes in arterial hypocapnia of short duration.
Acta Anaesth. Scand. 18, 104 (1974)

CHAZAN, J.A., F.M. APPLETON, A.M. LONDON, W.B. SCHWARTZ: Effects of chronic metabolic acid-base disturbances on the composition of cerebrospinal fluid in the dog.
Clin. Sci. 36, 345-358 (1969)

CLARK, L.C. Jr.: Monitor and control of blood and tissue of oxygen tension.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 41 (1956)

BERNARD, C.: Leçons sur les phénoménes de la vie commune aux animaux et aux végétaux.
B. Baillière et Fils, Paris (1879)

DE BERSAQUES, J. and I. LEUSEN: Acid-base equilibrium between blood and cerebrospinal fluid.
J. Physiol. (London) 126, 148 (1954)

DE BERSAQUES, J.: pH et CO_2 du sang et du liquide céphalorachidien dans l'acidose et l'alcalose métabolique.
Arch. Int. Physiol. 63, 1-6 (1955)

FENCL, V., T.B. MILLER, J.R. PAPPENHEIMER: Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance with deduction concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid.
Am. J. Physiol. 210, 459-472 (1966)

FENCL, V., J.R. VALE, J.A. BROCH: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans.
J. Appl. Physiol. 27, 67-76 (1969)

FENCL, V.: Distribution of H^+ and HCO_3^- in cerebral fluids.
Alfred Benzon Symp. III, Ion Homeostasis of the Brain
Copenhagen: Munksgaard, 175-185 (1971)

FOLBERGGROVA, J., MacMILLAN, V., B.K. SIESJÖ: The effect of moderate and marked hypercapnia upon the energy state and upon the cytoplasmatic NADH/NAD^+ ratio of the rat brain.
J. Neurochem. 19, 2497 (1972a)

FOLBERGGROVA, J., V. MacMILLAN, and B.K. SIESJÖ: The effect of hypercapnic acidosis upon some glycolytic and krebs cycle-associated intermediates in the rat brain.
J. Neurochem. 19, 2507 (1972b)

FOLBERGGROVA, J., U. PONTÉN, and B.K. SIESJÖ: Patterns of changes in brain carbohydrate metabolites, amino acids and organic phophates at increased carbon dioxide tensions.
J. Neurochem. 22,1115 (1974)

FOLGERING, H.Th., J.A. BERNARDS, J.F. SISTERMANS and B. MICHELS: Automatic stabilization of inspiratory oxygen pressure and expiratory carbon dioxide pressure in a closed spirometer system.
Pflügers Arch. 347, 351-357 (1974)

FORSTER, H., L. HAMILTON and J. WILL: Effects of altitude sojourn on ventilation and cerebrospinal fluid and arterial acid-base status.
Federation Proc. 32, 387 (1974)

GRANHOLM, L., L. LUKJANOVA and B.K. SIESJÖ: Tissue NADH levels in the rat brain during pronounced hyperventilation.
Acta Physiol. Scand. 72, 533 (1968)

GRANHOLM, L. and B.K. SIESJÖ: Signs of cerebral hypoxia in hyperventilation.
Experientia 24, 337 (1968)

GRANHOLM, L. and B.K. SIESJÖ: The effects of hypercapnia and hypocapnia upon the cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and upon the lactate, pyruvate, ATP, ADP, phosphocreatine and creatine concentrations of cat brain tissue.
Acta Physiol. Scand. 75, 257 - 266 (1969)

GRANHOLM, L. and PONTÉN, U.: The in vivo CO_2 buffer curve of the intracellular space of cat cerebral cortex.
Acta Neurol. Scand. 45, 495 - 501 (1969)

GRODINS, F.S., J. BUELL, A.J. BORT: Mathematical Analysis and Digital Simulation of the Respiratory control system.
J. App. Physiol. 22 (2), 260 - 276 (1967)

HARPER, A.M., D.G. McDOWALL: The relationship between regional cerebral blood flow and the extracellular pH of the brain.
International Symposium on CSF and CBF Lund and Copenhagen.
Scand. J. Lab and Clin. Invest. Suppl. 102 (1968)

HELD, D.R., V. FENCL. and J.R. PAPPENHEIMER: Electrical potential of cerebrospinal fluid.
J. Neurophysiol. 27, 942 - 959 (1964)

HORNBEIN, T.F. and E.G. PAVLIN: Distribution of H^+ and HCO_3^- between CSF and blood during respiratory alkalosis in dogs.
Am. J. Physiol. 228, 4 (1975)

JAIKIN, A. and A. AGREST: Cerebrospinal fluid glutamine concentration in patients with chronic hypercapnia.
Clin. Sci., 36, 11 (1969)

KATZMAN, R., GRAZIANI, L. and S. GINSBERG: Cation exchange in blood, brain and CSF.
In: Brain barrier systems.
Progr. Brain Res. 30, 283 - 296 (1969)

KAZEMI, H. and J.C. MITHOEFER: CO_2 dissociation curve of dog brain.
Am. J. Physiol. 205, 598 (1963)

KAZEMI, H., D.C. SHANNON and E. CARVALLO-GILL: Brain CO_2 buffering capacity in respiratory acidosis and alkalosis.
J. Appl. Physiol. 22, 241 (1967)

KAZEMI, H., L.M. VALENCA and D.C. SHANNON: Brain and cerebrospinal fluid lactate concentration in respiratory acidosis and alkalosis.
Resp. Physiol. 6, 178 (1969)

KAZEMI, H., N.S. SHORE, V.E. SHIH and D.C. SHANNON: Brain organic buffers in respiratory acidosis and alkalosis.
J. Appl. Physiol. 34, 478 (1973)

KETY, S.S. and C.F. SCHMIDT: The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men.
J. Clin. Invest. 27, 484 (1948)

KJÄLLQUIST, Å. and B.K. SIESJÖ: Regulation of CSF pH: influence of the CSF/plasma potential.
Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 102, 1 c (1968)

KJÄLLQUIST, Å., M. NARDINI and B.K. SIESJÖ: The regulation of extra- and intracellular acid-base parameters in the cat during hyper- and hypocapnia.
Acta Physiol. Scand., 76, 485 (1969)

KJÄLLQUIST, Å.: The CSF/blood potential in sustained acid base changes in the rat with calculation of electrochemical potential differences for H^+ and HCO_3^-.
Acta physiol. Scand. 78, 85 - 93 (1970)

KOCH, A., J.B. RANCK, jr., and B.L. NEWMANN: Ionic content of the neuroglia.
Exp. Neurol. 6, 186 - 200 (1962)

KOGURE, K., R. BUSTO, P. SCHEINBERG and O. REINMUTH: Dynamics of cerebral metabolism during moderate hypercapnia.
J. Neurochem., 24, 471 (1975)

KRONBERG, R.S. and S.M. CAIN: Effects of acetazolamide and hypoxia on cerebrospinal fluid bicarbonate.
J. Appl. Physiol. 24, 17 - 20 (1968)

LASSEN, N.A. und D.H. INGVAR: Die regionale Durchblutung des Gehirns und ihre Störungen.
In: Gehirnkreislauf. Ed. Thauer, Rudolf und Pleschka, K. p. 10 - 22, Darmstadt, Dr. Dieter Steinkopff Verlag, Band 39 (1973)

LEE, J.E., F. CHU, J.B. POSNER and F. PLUM: Buffering capacity of cerebrospinal fluid in acute respiratory acidosis in dogs.
Am. J. Physiol. 217, 1035 - 1038 (1969)

LEHMANN, G. und A. MEESMANN: Über das Bestehen eines Donnangleichgewichtes zwischen Blut und Kammerwasser bzw. Liquor cerebrospinalis.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 205, 210 - 232 (1924)

LEUSEN, I.: Influence du pH du liquide céphalorachidien sur la respiration.
Experientia (Basel) 6, 272 (1950)

LEUSEN, I.: Chemosensitivity of the respiratory center. Influence of CO_2 in the cerebral ventricles on respiration.
Am. J. Physiol. 176, 39 - 44 (1954 a)

LEUSEN, I.: Chemosensitivity of the respiratory center. Influence of changes in the H^+ and total buffer concentrations in the cerebral ventricles on respiration.
Am. J. Physiol. 176, 45 - 51 (1954 b)

LEUSEN, I.: Acid-base equilibrium betwenn blood and cerebrospinal fluid.
Am. J. Physiol. 176, 513 - 516 (1954 c)

LEUSEN, I.: Aspects of the acid-base balance between blood and cerebrospinal fluid.
In: Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation, ed. Brooks, C., McC., Kao, F.F. and Lloyd, B.B., Oxford: Blackwell Scientific Pub. (1965)

LEUSEN, I., G. DEMEESTER: Lactate and pyruvate in the brain of rats during hyperventilation.
Arch. int. Physiol. 74, 25 - 34 (1966)

LEUSEN, I., E. LACROIX and G. DEMEESTER: Lactate and pyruvate in the brain of rats during changes in acid base balance.
Arch. int. Physiol. 75, 319 - 324 (1967)

LEUSEN, I.: Regulation of cerebrospinal fluid composition with reference to breathing.
Physiol. Rev. 52, 1 - 56 (1972)

LEUSEN, I. and J. WEYNE: Aspects of the regulation of the acid-base status in CSF and brain.
Extrait du Bulletin de Physio-Pathologie Respiratoire
Vol. 9, Nr. 3, 635 - 646 (1973)

LEUSEN, I. and J. WEYNE: Metabolic Processes in the brain during respiratory and non-respiratory Alkalosis and Acidosis. In: Acid-Base-Homeostasis of the Brain extracellular fluid and the respiratory control system. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

LEUVEN van, F. and J. WEYNE: Glutamate and glutamine in the brain of rats during acute PCO_2 changes. Arch. internat. Physiol. Biochem. 80, 175 (1971)

LEUVEN van, F., J. WEYNE and I. LEUSEN: Glutamate and glutamine of the brain in acute and prolonged hypocapnia and hypercapnia. Arch. internat. Physiol. Bioch. 80, 591 (1972)

LEUVEN van, F.: Glutamine - α - keto acid transaminase: Partial purification and some properties of the enzyme from brain tissue. Arch. internat. Physiol. Biochem. 82, 279 (1974)

LOESCHCKE, H.H., H.-P. KOEPCHEN und K.H. GERTZ: Über den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und CO_2-Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung. Pflügers Arch. 266, 565 - 585 (1958)

LOESCHCKE, H.H.: Discussion. In: Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation. Ed. Brooks, C. McC., Kao, F.F. and Lloyd, B.B. page 259. Oxford: Blackwell Sc. Publ. (1965)

LOESCHCKE, H.H.: A concept of the role of intracranial chemosensitivity in respiratory control and the regulation of ventilation. Ed. Brooks, C. MaC., F.F. Kao and B.B. Lloyd, 183 - 207, Oxford: Blackwell. Sc. Publication (1965)

LOESCHCKE, H.H.: Defense against fixed acid, endogenous CO_2 and exogeneous CO_2. Symposium on Enviromental Physiologie, Buffalo (1968)

LOESCHCKE, H.H.: On specificity of CO_2 as a respiratory stimulus. Bull. Physiol.-Path. respirat. 5, 13 - 25 (1969)

LOESCHCKE, H.H. and K. SUGIOKA: pH of cerebrospinal fluid in the cisterna magna and on the surface of the choroid plexus of the 4th ventricle and its effect on ventilation in experimental disturbances of acid-base balance. Transients and Steady States. Pflügers Arch. 312, 161 - 188 (1969)

LOESCHCKE, H.H.: DC potential between CSF and blood. In: Ion homeostasis of the brain, ed. Siesjö, B.K. and Sørensen, S.C., page 77 - 96. Copenhagen, Munksgaard (1971)

LOESCHCKE, H.H.: Der Säure-Basenstatus des Liquor cerebrospinalis und seine Regulation durch die Lungenventilation. Klin. Wschr. 50, 581 - 593 (1972)

LOESCHCKE, H.H.: Respiratory chemosensitivity in the medulla oblongata. Acta Neurobiol. 33, 97 - 112 (1973)

LOESCHCKE, H.H.: Control of the acid base status of brain extracellular fluid of the ventilation. Clin. Physiol. (Tokyo) 3, 156 - 169 (1973)

LOESCHCKE, H.H.: Respiratory adaptation to the changes in the acid base status of CSF and brain. Bull. Physio-patholog. Respir. 9, 647 - 660 (1973)

LOESCHCKE, H.H.: The respiratory control system: Analysis of Steady State Solution for metabolic and respiratory acidosis-alkalosis and increased metabolism. Pflügers Arch. 341, 23 - 42 (1973 a)

LOESCHCKE, H.H.: The effectiveness of the control of pH in the extracellular fluid of the brain by the respiratory control system. Pflügers Arch. 341, 43 - 50 (1973 b)

LOESCHCKE, H.H.: Nützlichkeit der Atmung.
Ringvorlesung Biokybernetik (1974)

LOESCHCKE, H.H.: Regulation of the extracellular pH of the brain by the lung ventilation.
In: Central rhythmic and regulation. Ed.: Umbach, W. and Koepchen, H.-P., pages 85 - 93, Hippokrates Verlag Stuttgart (1974)

LOESCHCKE, H.H.: The apparent-specificity of CO_2 as a respiratory stimulus.
Bull. Physiol.-Path. respirat. 10, 858 - 876 (1974)

LOWRY, O.H. and J.V. PASSONNEAU: Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase.
J. Biol. che. 241, 2268 (1966)

MARK, A.K. and H. KAZEMI: Role of ammonia as a buffer in the central nervous system.
Resp. Physiol. 22, 345 - 359 (1974)

MARMOUNT, J.: Herstellung von Ag- AgCl-Elektrode.
J. Comp. Cell. Physiol. 34, 351 (1949)

McDOWALL, D.G. and A.M. HARPER: CBF and CSF pH in the monkey during prolonged hypocapnia.
International Symposium on 'CSF and CBF', Lund and Copenhagen: Scand. J. Lab. and Clin. Invest. Suppl. 102, (1968)

McMILLAN, V. and B.K. SIESJÖ: The influence of hypocapnia upon intracellular pH and upon some carbohydrate substrates, amino acids and organic phosphates in the brain.
J. Neurochem. 21, 1283 (1973)

MERWARTH, C.R., H.O. SIEKER and F. MANGRETI: Acid-base relations between blood and cerebrospinal fluid in normal subjects and patients with respiratory insufficiency.
New Engl. J. Med. 265, 310 - 313 (1961)

MESSESTER, K. and B.K. SIESJÖ: The effect of acute and chronic hypercapnia upon the lactate, pyruvate, α-Ketogluturate, Glutumate and phosphocreatin content of the rat brain. Acta Physiol. Scand. 83, 344 (1971)

MEYER, J.S. and F. GOTOH: Metabolic and electroencephalographic effects of hyperventilation:experimental studies of brain oxygen and carbon dioxide tension, pH, EEG and blood flow.
Arch. Neurol. Psychiat. 3, 539 (1960)

MIDDENDORF, T. und H.H. LOESCHCKE: Approximative Berechnung der Pufferbasen, einer Titrationsgeraden für Proteine und der CO_2-Dissoziationskurve des Gehirngewebes.
Pflügers Arch. 349, 1 - 8 (1974)

MIDDENDORF, T. and H.H. LOESCHCKE: Analysis of the respiratory control system.
In: Acid-Base homeostasis of the brain extracellular fluid and the respiratory control system. Ed.: Loeschcke, H.H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

MILHORN, H.T., jr., W.J. REYNOLDS, G.H. HOLLOWMANN, jr.: Digital simulation of the ventilatory response to CO_2-Inhalation and CSF perfusion.
Computers and Biomed. Res. 5, 301 - 314 (1972)

MILLER, A.I., jr., CURTIN, K.E., A.L. SHEN and C.K. SUITER: Brain oxygenation in the rat during hyperventilation with air and with low O_2 mixtures.
Am. J. Physiol. 219, 798 (1970)

MITCHELL, R.A., H.H. LOESCHCKE, W.H. MASSION and J.W. SEVERINGHAUS: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla.
J. Appl. Physiol. 18, 523 - 533 (1963)

MITCHELL, R.A., H.H. LOESCHCKE, J.W. SEVERINGHAUS, B.W. RICHARD-SON, and W.H. MASSION: Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla.
Ann. N.Y. Ac. Sci. 109, 661 - 681 (1963)

MITCHELL, R.A., D.A. HERBERG and Ch.T. CARMAN: Acid-base constants and temperature coefficients for cerebrospinal fluid. J. Appl. Physiol. 20, 27 - 30 (1965)

MITCHELL, R.A.: Cerebrospinal fluid and the regulation of respiration. In: Advances in respiratory physiology, edited by G.G. Caro. London, Edw. Arnold. 1 - 47 (1966)

MONROE, C.B. and H. KAZEMI: Effect of changes in plasma bicarbonate level on CSF bicarbonate in respiratory acidosis. Resp. Physiol. 17, 386 - 393 (1973)

MOTTSCHALL, H.-J. and H.H. LOESCHCKE: Messungen des transmeningealen Potentials der Katze bei Änderung des CO_2-Drucks und der H^+-Ionen-Konzentration im Blut. Pflügers Arch. 277, 662 - 670 (1963)

NICHOLS, G., jr.: Serial changes in tissue carbon dioxide content during acute respiratory acidosis. J. Clin. Invest. 37, 1111 (1958)

PANNIER, J.L., J. WEYNE and I. LEUSEN: The CSF/blood potential and the regulation of the bicarbonate concentration of CSF during acidosis in the cat. Life Sciences 10, 287 - 300 (1971)

PANNIER, J.L. and I. LEUSEN: Circulation to the brain of rats during acute and prolonged hypercapnia and hypocapnia. In: Cerebral circulation and metabolism. Ed. Langfitt, Mc Herwy, Reivich and Wollman. Berlin: Springer-Verlag 38, 38 - 40 (1975)

PAPPENHEIMER, J.R., S.R. HEISEY, E. JORDAN and C. DOWNER de: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. Am. J. of Physiol. 203, 763 - 774 (1962)

PAPPENHEIMER, J.R., V. ŠENCL, S.R. HEISEY, D. HELD: Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. Am. J. Physiol. 208, 436 - 450 (1965)

PAPPENHEIMER, J.R.: Ion transport between blood, cerebrospinal fluid, and brain.
In: Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation. Ed. Brooks, C.M., Kao, F.F. and Lloyd, B.B. page 43 - 50. Oxford: Blackwell Sci. Publ. (1965)

PAPPENHEIMER, J.R.: The ionic composition of cerebral extracellular fluid and its relation to control of breathing.
Harvey Lectures.
Academic Press 61, 71 - 94 (1967)

PASSONEAU, J.V. and O.H. LOWRY: P-fructokinase and the control of the citric cycle.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 13, 372 (1963)

PAVLIN, E.G. and T.F. HORNBEIN: Distribution of H^+ and HCO_3^- between CSF and blood during metabolic acidosis in dogs.
Am. J. Physiol. 228, 1134 - 1140 (1975)

PAVLIN, E.G. and T.F. HORNBEIN: Distribution of H^+ and HCO_3^- between CSF and blood during metabolic alkalosis in dogs.
Am. J. Physiol. 228, 1141 - 1144 (1975)

PAVLIN, E.G. and T.F. HORNBEIN: Distribution of H^+ and HCO_3^- between CSF and blood during respiratory acidosis in dogs.
Am. J. Physiol. 228, 1145 - 1148 (1975)

PITTS, R.F., H.W. MAGOUN and S.W. RANSON: Localisation of the medullary respiratory centers in the cat.
Am. J. Physiol. 126, 673 - 688 (1939)

PLUM, F. and J.B. POSNER: Blood and cerebrospinal fluid lcatate during hyperventilation.
Am. J. Physiol. 212, 864 (1967)

PONTEN, U.: Acid-base changes in rat brain tissue during acute respiratory acidosis and baseotis.
Acta Physiol. Scand. 68, 152 - 163 (1966)

PONTÉN, U., B.K. SIESJÖ: Gradients of CO_2 tension in the brain. Acta Physiol. Scand. 67, 129 - 140 (1966)

PONTÉN, U.: Gradients of CO_2 tension in the brain under various acid base condition.
In: Acid-base homeostasis of the brain extracellular fluid and the respiratory control system. Ed.: Loeschcke, H.H. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

REED, D.J., D.M. WOODBURY and R.L. HOLTZER: Brain edema, electrolytes and extracellular space: Effect of trietyl tin on brain and skeletel muscle.
Arch. Neurol. 10, 604 - 616 (1964)

REICHERT, E., C. SAUNIER, M. SCHIBI and T. COLAS: Hypercapnie aigne experimentale chez le chien, variation de l'équilibre acido-basique dans le sang artériel et le liquide céphalorachidien.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 160, 352 - 357 (1965)

ROBIN, E.D., R.D. WHALEY, C.H. CRUMP, A.G. BICKELMANN and D.M. TRAVIS: Acid-base relations between spinal fluid and arterial blood with special reference to control of ventilation.
J. Appl. Physiol. 13, 385 - 392 (1958)

ROOS, A.: Intracellular pH and intracellular buffering power of the cat brain.
Am. J. Physiol. 209, 1233 (1965)

SAUNIER, C., M. SCHIBI and Th. COLAS: Hypercapnie aigue expérimentale chez le chien: variation prococes de l'ion lactate dans le plasma artériel et le liquide céphalo rachidien.
C.R. Soc. Biol. 159, 2235 (1965)

SCHLÄFKE, M. und H.H. LOESCHCKE: Lokalisation eines an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligten Gebietes an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata durch Kälteblockade.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 297, 201 - 220 (1967)

SCHLÄFKE, M. und H.H. LOESCHCKE: Ventilatory response to alteration of H^+ concentration in small areas of the ventral medullary surface.
Proc. Internat. Un. Physiol. Sci. VII, 369, (1968)

SCHLÄFKE, M.E., J. CHEN, P. CUNNIMGS, W.R. SEE and H.H. LOESCHCKE: Effect of coagulation of a formerly described area on the ventral medullary surface on the respiratory to chemical stimuli in awake cats.
Proc. Internat. Un. Physiol. Sci. 9, 498 (1971)

SCHÖNE, H. und H.H. LOESCHCKE: Bestandspotentiale am Plexus chorioideu des 4. Ventrikels von Katze und Kaninchen in vitro.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 306, 195 - 209 (1969)

SCHWAB, M.: Das Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis bei chronischer Niereninsuffiziens.
Klin. Wschr. 40, 765 - 773 (1962)

SEVERINGHAUS, J.W., R.A. MITCHELL, B.W. RICHARDSON and M.M. SINGER: Respiratory control at high altitude suggesting active transport regulation of CSF pH.
J. app. Physiol. 18, 1155 - 1166 (1963)

SEVERINGHAUS, J.W.: Electrochemical gradients for hydrogen and bicarbonate ions across the blood CSF barrier in response to acid base balance changes.
In: Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation
Ed. Brooks, C.M., Kao, F.F., Lloyd, B.B., p. 247 - 258,
Oxford: Blackwell Sci. Publ. (1965)

SEVERINGHAUS, J.W., C.R. BAINTON, A. CARCELEN: Respiratory insensitivi to hypoxia in chronically hypoxic man.
Resp. Physiol. 1, 308 - 334 (1966)

SEVERINGHAUS, J.W., N.A. LASSEN: Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO_2 in the regulation of cerebral blood flow.
Circulat. Res. 20, 272 ff (1967)

SEVERINGHAUS, J.W.: Proton veils and the three cornered stat.
In: Ion homeostasis of the brain. Ed. Siesjö, B.K. and Sørensen, S.C. pages 172 - 174. Copenhagen: Munksgaard (1971)

SHIMADA, K., C.O. TROUTH and H.H. LOESCHCKE: Von der Wasserstoffionen-Konzentration des Liquors abhängige Aktivität von Neuren im Gebiet der chemosensiblen Zonen der Medulla oblongata.
Pflügers Arch. 312, R 55 (1969)

SIESJÖ, B.K.: The solubility of carbon dioxide in cerebral cortical tissue from the cat at 37.5°C. with a note on the solubility of carbon dioxide in water, 0.16 M NaCl and the cerebrospinal fluid.
Acta neurol. Scand. 38, 98 - 120 (1962 a)

SIESJÖ, B.K.: The bicarbonate/carbonic acid buffers system of the cerebral cortex of cats, as studied in tissue homogenates. I. The amount of carbon dioxide bound at different carbon dioxide tension.
Acta neurol. Scand. 38, 98 - 120 (1962 b)

SIESJÖ, B.K.: The bicarbonate/carbonic acid buffer system of the cerebral cortex of cats, as studied in tissue homogenates. II. The pk'_1 of carbonic acid at 37.5°C and the relation between carbon dioxide tension and pH.
Acta neurol. Scand. 38, 121 - 141 (1962 c)

SIESJÖ, B.K.: Acitve and passive mechanisms in the regulation of the acid-base metabolism of brain tissue.
In: Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation. Ed. Brooks, C.M., Kao, F.F. and Lloyd, B.B., pages 331-378, Oxford: Blackwell Sci. Publ. (1965)

SIESJÖ, B.K. and U. PONTÉN: The buffer capacity of brain tissue and of equivalent systems.
N.Y. Acad. Sci. 133, 180 - 194 (1966)

SIESJÖ, B.K., Å. KJÄLLQUIST and U. PONTÉN: Extracellular pH in the brain and cerebral blood flow.
Brain Res. 30, 93 - 98 (1968)

SIESJÖ, B.K. and Å. KJÄLLQUIST: Factors affecting H^+ and HCO_3^- in the cerebrospinal fluid.
Scand. J. Lab. Clin. Invest. 102, I A (1968)

SIESJÖ, B.K. and Å. KJÄLLQUIST: A new Theory for the regulation of the extracellular pH in the brain.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 24, 1 - 9 (1969)

SIESJÖ, B.K. and K. MESSETER: Factors determining intracellular pH.
In: Ion homeostasis of the brain. ed. by Siesjö, B.K. and Sørensen, S.C., pages 244 - 269, Copenhagen, Munksgaard (1971)

SPANGENBERG, E.-F. und H.H. LOESCHCKE: Ein mechanischer Unterdruckregler: Anwendungsbeispiel Unterdruckmethode der Registrierung des exspiratorischen CO_2-Drucks durch Infrarotabsorption bei der Katze.
Z. ges. exp. Med. 151, 214 - 221 (1969)

SUGIOKA, K. and D.A. DAVIS: Hyperventilation with oxygen a possible cause of cerebral hypoxia.
Anesthesiol. 21, 135 (1960)

SWANSON, A.G. and H. ROSENGREN: Cerebrospinal fluid buffering during acute experimental respiratory acidosis.
J. appl. Physiol. 17, 738 - 747 (1962)

SWANSON, A.G.: The role of bicarbonate in brain buffering.
Trans. Am. Neurol. Assoc. 91, 344 (1966)

THOMPSON, A.M. and E.B. BROWN, jr.: Tissue carbon dioxide concentrations in rats during acute respiratory acidosis.
J. Appl. Physiol. 15, 49 (1966)

TROUTH, C.O.: Lokalisation oberflächlicher und tiefer auf die Atmung wirkender Strukturen in der Medulla oblongata durch elektrischen Reiz.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, R 16 (1969)

VALERO, A., G. ALROY and A. STEIN: Cerebrospinal fluid glutamine, blood-CSF acid-base balance and their relation to neurologic symptoms in chronic hypercapnia.
Respiration 28, 137 (1971)

VARENBERG van, P.J.J., E. LACROIX, G. DEMEESTER and I. LEUSEN: Lactate in cerebrospinal fluid during hyperventilation.
Arch. internat. Physiol. Biochem. 73, 738 (1965)

WAHL, M., P. DEETJEN, K. THURAU, D.H. INGVAR and N.A. LASSEN: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface.
Pflügers Arch. 316, 152 - 163 (1970)

WELCH, K. und K. SADLER: Electrical potentials of choroid plexus of the rabbit.
J. Neurosurg. 22, 344 - 351 (1965)

WEYNE, J., G. DEMEESTER and I. LEUSEN: Bicarbonate and chloride shifts in rat brain during acute and prolonged respiratory acid-base changes.
Arch. internat. Physiol. Biochem. 76, 415 - 433 (1968)

WEYNE, J., DEMEESTER, G. and I. LEUSEN: Effects of carbon dioxide bicarbonate and pH on lactate and pyruvate in the brain of rats.
Pflügers Arch. 314, 292 - 311 (1970)

WEYNE, J. and I. LEUSEN: Bicarbonate, chloride and lactate in brain during acid-base alterations.
In: Ion homeostasis of the brain. Alfred Benzon Symposium III. Eds. Siesjö, B.K. and Sørensen, S.C., pages 352 - 380. Copenhagen, Munksgaard (1971)

WEYNE, J., F. LEUVEN van and I. LEUSEN: Glutamate and Glutamine in the brain; influence of acute PO_2 changes in normal rats and in rats under sustained hypercapnia or hypocapnia. Life Science 12, II. 211 - 218 (1972)

WEYNE, J. and F. LEUVEN van: L'acide lactique dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien du rat dans différentes conditions d' hyperlactacidémie. Arch. internat. Physiol. Biochem. 81, 925 (1973)

WEYNE, J. and I. LEUSEN: Lactate in CSF in relation to brain and blood. In: Fluid enviroment of the brain, pages 255 - 275, Academic Press, Inc. (1975)

WINTERSTEIN, H.: Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Pflügers Arch. ges. Physiol. 187, 293 (1921)

WINTERSTEIN, H. und N. GÖKHAN: Ammonium chlorid Azidose und Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Arch. Internat. Pharmacodyn. 93, 212 - 232 (1953)

WINTERSTEIN, H.: Chemical control of pulmonary ventilation, III. The reaction theory of respiratory control. New England J. of Medicine 255, 331 - 337 (1956)

WOLLMANN, H., S.C. ALEXANDER, P.J. COHEN, T.C. SMITH, P.E. CHASE and R.A. VANDERMOLEN: Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. Anaesthesiology 26, 329 (1965)

WOODBURY, J.W.: Fluxes of H^+ and HCO_3^- across frog skeletal muscle cell membranes. In: Alfred Benzon Symposium III. Ion Homeostasis of the brain, 270 - 284, Copenhagen, Munksgaard (1971)

WOODY, C.D., W.H. MARSHALL, J.M. BESSON, H.K. THOMPSON, P. ALEONARD and D. ALBE-FESSARD: Brain potential shift with respiratory acidosis in the cat and monkey. Am. J. Physiol. 218, 275 - 283 (1970)

WRIGHT, E.M.: Factors influencing the composition of the CSF. In: Acid-base homeostasis of the brain extracellular fluid and the respiratory control system. Ed. Loeschcke, H.H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Jörg BERNDT für die Einführung in dieses Arbeitsgebiet herzlich danken. Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. H. H. LOESCHCKE gilt mein besonderer Dank für die eingehende Betreuung dieser Dissertation, seine wertvollen Ratschläge trugen wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Meinen Kollegen, Dr. T. Middendorf und Dipl.-Phys. H. Woidtke danke ich herzlich für manche anregende Diskussion und helfende Kritik.

Für die sorgfältige technische Mitarbeit habe ich Frau Barbara Borgmann und Fräulein Brigitte Funda und für das Schreiben des Manuskriptes Frau Brigitte Bendick zu danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 1. Januar 1943 als siebter Sohn des Arztes Syed Raziuddin Ahmad und seiner Ehefrau Shafia Bibi, in Sasram, Indien geboren.

Nach bestandenem 'Secondary School Leaving Examination' Mitte 1957 an N.J.V. Government High School, Karachi, besuchte ich das S.M. Science College und bestand die Intermediate Science Examination im Jahre 1959. Anschließend erwarb ich den Grad des Bachelor of Science in Chemie, Mikrobiologie und englischer Literatur an der Universität Karachi im Jahre 1962.

1967 bis 1968 begann ich mit dem Chemie- und Biologiestudium an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt a.M. 1971/1972 beendete ich das Studium der Biologie mit dem Erwerb des Grades des Diplom-Biologen an der Ruhr-Universität Bochum.

Seit dem 1. März 1972 bin ich als wissenschaftlicher Assistent (m.d.V.b.) am Lehrstuhl I des Instituts für Physiologie der Ruhr-Universität Bochum tätig.